Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Morphologische, histologische und hämodynamische Untersuchungen an der Ratte nach oraler Äthanol-Langzeitexposition

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Thomas Rudolph
aus Offenbach

1983

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Morphologische, histologische und hämodynamische Untersuchungen an der Ratte nach oraler Äthanol-Langzeitexposition

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Thomas Rudolph
aus Offenbach

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Larbig
2. Berichterstatter:	Professor Dr. R. Jacob

UNIV. LEIDEN BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	5
2	MATERIAL UND METHODIK	
	2.1 Versuchstiere	1o
	2.2 Versuchsablauf	
	2.2.1 Allgemeines	1o
	2.2.2 Narkose	11
	2.2.3 Operation, Meßvorgang	11
	2.3 Meßgeräte	16
	2.4 Auswertung	
	2.4.1 Lichtmikroskopische Untersuchungen d.Myokards und der Leber	17
	2.4.2 Druck-Volumenbeziehungen d. linken Ventrikels	18
	2.4.3 Längen-Spannungsbeziehungen d. linken Ventrikels	18
	2.4.4 Druck-Geschwindigkeitsbeziehungen	19
	2.4.5 Statistische Auswertung	2o
3	ERGEBNISSE	
	3.1 Körper- und Herzgewichte	22
	3.2 Morphologie und Histologie	24
	3.3 Trinkmengen	24
	3.4 Druck-Volumenbeziehungen d. linken Ventrikels	25
	3.5 Längen-Spannungsbeziehungen d. linken Ventrikels	31
	3.6 Isovolumetrische Mechanogramme	4o
	3.7 Druck-Geschwindigkeitsbeziehungen	4o

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion der Methodik Seite

4.1.1 Anlage des Versuchs 44

4.1.2 Meßgenauigkeit d. Druckaufnahme- u. Registriersystems 46

4.1.3 Physiologische Determinanten der Myokardfunktion 47

4.1.4 Versuchsablauf u. Verarbeitung der Meßergebnisse

4.1.4.1 Allgemeines 52

4.1.4.2 Diastolische Druck-Volumenbeziehungen 53

4.1.4.3 Systolische Druck-Volumenbeziehungen 57

4.1.4.4 Das geometrische Problem bei d. Betrachtung von Längen-Spannungsbeziehungen 58

4.1.4.5 Kenngrößen der Kontraktilität 59

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Morphologie u. Histologie 61

4.2.2 Ultrastruktur und Biochemie 65

4.2.3 Hämodynamik u. Ventrikelfunktion 68

5 ZUSAMMENFASSUNG 76

6 LITERATURVERZEICHNIS 77

1 EINLEITUNG

Erste, in der Literatur wiedergegebene Beobachtungsmitteilungen über einen möglichen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und einer Herzmuskelerkrankung datieren aus der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts.

Bollinger beschreibt in einer häufig zitierten Arbeit aus dem Jahre 1884 das "Münchner Bierherz" als ein allseits dilatiertes, hypertrophes Herz, dessen Hypertrophie als eine "toxisch-functionelle Hypertrophie" aufzufassen sei, bedingt durch "habituellen Bieralkoholismus und eine concurrierende Plethora" (11). In einer anderen Passage spricht er von der "directen Wirkung des Alcohols auf das Herz", was aus medizinhistorischer Sicht einer zunächst spontanen Stellungnahme zum Pathomechanismus entspricht, die in der Folgezeit für Jahrzehnte aus dem Blickfeld der Forschung geriet.

Münzinger (62) korreliert 1877 Sektionsbefunde mit dem Lebenstypus des Tübinger Weingärtners und stellt fest, daß die von ihm beobachtete Herzhypertrophie mit Myodegeneratio cordis und Dilatation nach Ausschluß anderer Ursachen maßgeblich durch die Ernährungsweise der Bevölkerung, das ist unter anderem reichlicher Genuß von Most und Branntwein, bedingt sei.

Mit der Darstellung der Herz- und Kreislaufveränderungen bei der Beri-Beri-Krankheit durch Aalsmeer und Wenckebach (1) begann eine Sichtweise der alkoholinduzierten Herzmuskelerkrankungen, die den Akzent auf Ernährungsdefizite setzte.

Für die meisten Untersucher (13, 46, 48, 69, 95) ist inzwischen die nosologische Entität einer Herzinsuffizienz bei Thiaminmangel eindeutig von einer alkoholinduzierten Kardiomyopathie abgrenzbar. Die

Kardiomyopathie bei Thiaminmangel entspricht einem "high output failure", ist oft von anderen, z.B. neuritischen Symptomen eines Thiaminmangels begleitet und ist therapeutisch durch Thiamingaben beeinflußbar. Eine unter kontrollierten Ernährungsbedingungen bei chronischer Alkoholexposition dennoch auftretende, kongestive Kardiomyopathie entspricht einem "low output failure" und ist durch Thiamingaben therapeutisch nicht angehbar.

Rossi (71) ist in einer neueren, an Ratten durchgeführten, tierexperimentellen Studie der Frage nach dem Faktor Ernährungsdefizit noch einmal nachgegangen. Er kann bei physiologisch ausgewogener Nahrungszufuhr keine Kardiomyopathie erzeugen und stellt - zumindest für die Ratte - eine alkoholtoxische Wirkung auf den Herzmuskel in Frage.

Nach 1965 führte ein Nebenweg der Forschung zu der Entdeckung, daß dem Bier als Schaumstabilisator zugesetztes Kobaltchlorid per se zu einer Herzmuskelinsuffizienz führen kann (46). Lichtmikroskopisch waren post mortem beim Menschen wie auch im Tierexperiment Myokardnekrosen nachweisbar. Elektronenoptisch zeigte sich eine Fülle unspezifischer Veränderungen wie Mitochondrienschwellung, Erweiterung des sarkoplasmatischen Retikulums und Disintegration der Myofibrillen. Als Ursache für die Veränderungen wurde die Kalziumabbindung durch Kobalt und eine daraus resultierende, partielle elektromechanische Entkopplung angesehen.

Seit 1956 konzentrieren sich die meisten Untersucher - bei steigender Aktualität der Fragestellung - auf mögliche direkte, toxische Auswirkungen des Äthylalkohols oder seiner Metaboliten auf das Myocard.

Hierbei entspricht der Multiplizierung der Untersuchungstechniken eine Fülle von Einzelergebnissen, ohne daß bisher ein allgemein anerkanntes, tragendes pathophysiologisches Konzept gefunden wäre (17, 48, 49, 51, 69, 73, 97).

Biochemische Studien erbrachten ein Spektrum von Resultaten. Bing et al. fanden beim Hund nach oraler Langzeitexposition von Äthylalkohol einen verminderten Kalziumgehalt in Mitochondrien und sarkoplasmatischem Retikulum sowie einen gestörten intrazellulären Kalziumtransport (lo). Ähnliche Ergebnisse tätigen Schwartz et al. (77) und Swartz et al. (87). Williams und Mitarbeiter wiesen beim Meerschweinchen eine reversible Hemmung der Na-K-aktivierbaren Membran-ATP-aseaktivität in Abhängigkeit von der Äthanol- bzw. Azetaldehydkonzentration des umgebenden Mediums nach. Azetaldehyd, in der Leber entstehender, primärer Metabolit von Äthanol, führt im Tierversuch zu einer signifikanten Abnahme der mikrosomalen Proteinsynthese und zu einer Entleerung myokardialer Noradrenalinspeicher (39, 76).

Im klinischen Sprachgebrauch ist es - einmal abgesehen von der bestehenden Terminologiediskussion - üblich, eine diagnostizierte kongestive Kardiomyopathie (allseits dilatiertes Herz, "low output failure" bei großem endsystolischem Restvolumen mit geringer Ejektionsfraktion, verminderte Kontraktilität) eine Alkoholkardiomyopathie zu nennen, wenn nach sorgfältiger Prüfung andere Ursachen, wie ischämische Herzkrankheit und Virusmyokarditis ausgeschlossen sind und eine entsprechende Alkoholanamnese zu erheben ist.

Untersuchungen an chronischen Alkoholikern in präklinischen Stadien (keine subjektive Beschwerde-

symptomatik, normale Herzfigur auf der Thorax-Röntgenaufnahme, keine EKG-Veränderungen) haben gezeigt, daß hier schon unter Belastungssituationen wie einer Erhöhung der Nachlast (Afterload) durch Angiotensin eine Kontraktilitätsminderung und eine Abnahme der myokardialen Reserve nachweisbar sind (3, 8, 17, 49, 84, 96, 98).

In akuten Alkohol-Belastungsversuchen konnte sowohl beim Menschen, als auch im Tierversuch auf eindrucksvolle Weise eine reversible Kardiodepression gezeigt werden (2, 27, 3o, 35, 45). Ahmed et al. untersuchten mit der Methode der systolischen Zeitintervalle gesunde, erwachsene Probanden und fanden eine signifikante Verlängerung der "pre-ejection phase" (PEP) und eine Vergrößerung des Quotienten PEP/LVET (LVET = left ventricular ejection time).

Hiermit stehen die Ergebnisse von Klein und Harmjanz (45) in gutem Einklang, die bei allerdings vorgeschädigten Herzen ihrer Patienten elektronenoptisch Schwellung von Mitochondrien und eine Erweiterung des sarkoplasmatischen Retikulums sahen.

Hämodynamische und muskelphysiologische Studien nach chronischer Alkoholexposition von Versuchstieren zeigen divergierende Resultate.

Pachinger et al. (64) untersuchten Hunde nach 14-wöchiger, oraler Exposition und fanden auch nach Afterload-Erhöhung keine signifikante Kontraktilitätsminderung des Ganzventrikels, während die mitochondriale Atmung reduziert war.

Sarma et al. (75) berichten eine in vitro nachweisbare Abnahme der Kontraktilität (V max.), die nicht mit hämodynamischen Veränderungen in vivo korrelierte (Experimente an Hunden, Expositionszeit 29 Monate).

Maines und Aldinger (51) fanden bei der Ratte nach 4 Monaten einen signifikanten Verlust ventrikulärer Leistungsfähigkeit, Segel et al. (78, 79) konnten bei unterschiedlicher Methodik stets eine Kardiodepression am Rattenherzen nachweisen. Rossi hingegen (71) bestreitet, daß bei sorgfältiger Kontrolle der Ernährungsbedingungen Veränderungen am Rattenmyokard durch Äthanol zu erzielen sind.

Die vorliegende Untersuchung, deren wichtigste Ergebnisse am intakten Ganzherzen der Ratte in situ gewonnen wurden, unterstand folgender Fragestellung: Sind unter den in der Folge beschriebenen Bedingungen bei chronischer Äthanolbelastung des Rattenorganismus Veränderungen festzustellen, die sich auf den Gebieten Morphologie und Histologie, sowie Hämodynamik und Ventrikelfunktion manifestieren?

2 MATERIAL UND METHODIK

2.1 Versuchstiere

Das Versuchsvorhaben wurde am 23. Januar 1978 an einem Kollektiv junger, männlicher Albinoratten vom Wistar-Typ begonnen.

Die Tiere hatten ein durchschnittliches Gewicht von 15o g, dreißig von ihnen stand fortan als Trinkquelle ausschließlich eine 2o%-ige Lösung von Äthanol ad libitum zur Verfügung. Weitere dreißig Ratten bildeten die Kontrollgruppe, die unter gleichen Käfig- und Futterbedingungen (Standardtrockenkost Altromin^{R}) gehalten wurde, ihr Flüssigkeitsangebot allerdings bestand aus Leitungswasser ad libitum.

Die Alkohol-Expositionsphase dauerte etwa sieben Monate. Im Zeitraum von 2o.7.1978 bis 4.8.1978 wurden alle sechzig Tiere untersucht.

2.2 Versuchsablauf

2.2.1 Allgemeines

Für die Durchführung der Präparation und Messungen an einem Tier wurden durchschnittlich zwei Stunden und fünfzehn Minuten benötigt. Die Äthanol konsumierenden Ratten erhielten während der letzten 24 Stunden vor Beginn der Untersuchungen keinen Alkohol mehr.

2.2.2 Narkose

Durch intraperitoneale Injektion von 1,5 g Urethan (Carbamidsäureäthylester als 5o%-ige Lösung) pro kg Körpergewicht wurde eine zuverlässige Narkose erreicht. In gelegentlichen seltenen Fällen von Atmungsverflachung bzw. Atemstillstand als Zeichen einer Überdosierung konnte durch kurzfristige Beatmung über ein Schlauchstück und Thoraxmassage Abhilfe geschaffen werden.

2.2.3 Operation, Meßvorgang

Mit Eintreten der Narkose wurde das Tier in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert. Die Haut im Hals- und Thoraxbereich wurde vorsichtig durchtrennt, durch stumpfes Präparieren zwischen den medianen Halsmuskeln hindurch wurden Larynx und Trachea dargestellt.

Dann erfolgte eine Tracheotomie mit Einbinden eines kleinen Plastikschlauches (innerer Durchmesser 1,2 mm) in die distale Trachea. Über diesen Schlauch wurde das Tier mit Hilfe einer Starling-Pumpe (Fa. Braun, Melsungen) beatmet, sobald die Thorakotomie erfolgt war. Arbeitsziel bei der Anordnung der notwendigen Schlauchverbindungen war die Minimierung des Totraumvolumens.

Weiteres stumpfes präparatives Vorgehen lateral rechts am Hals ermöglichte das Auffinden der Gefäß-Nerven-Scheide mit dem Nervus vagus. Diese Strukturen wurden vorsichtig aus ihrer bindegewebigen Umhüllung gelöst und mit einem kleinen Stückchen dünner Plastikfolie unterlegt. Dadurch war eine gewisse Isolierung der Umgebung erreicht, wenn später

während der Messungen eine Senkung der Herzfrequenz durch elektrische Vagusstimulation vorgenommen wurde.

Hierzu wurde der Stimulator P der Fa. Sachs Elektronik benutzt, dessen Impulse über zwei dünne, U-förmig gebogene Kupferdrähte an den Nervus vagus herangeführt wurden. Die präparativ offengelegten Halsstrukturen wurden durch gelegentliches Benetzen mit physiologischer Kochsalzlösung vor dem Austrocknen bewahrt. Die beschriebene Anordnung ermöglichte eine Senkung der spontanen Herzfrequenz von durchschnittlich 28o Schlägen pro Minute, bei der, wie uns aus Vorversuchen bekannt war, in erheblichem Umfang mit Kontraktionsrückständen gerechnet werden mußte, auf 16o $\pm$ 1o Schläge pro Minute ($\bar{x} \pm s\bar{x}$).

Die Thorakotomie wurde als Medianspaltung des Sternums mit einer scharfen Schere durchgeführt. Unmittelbar im Anschluß daran wurde je eine große Klemme parallel zum Schnittrand an der Thoraxwand angebracht, um mögliche Blutungen aus Interkostalarterien zu unterbinden.

Jetzt erfolgte die Ankoppelung der Starling-Pumpe, wobei das Hubvolumen auf einen Wert einjustiert wurde, der sich in Vorversuchen durch Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung als adäquat erwiesen hatte (1,2 bis 1,4 ml). Die Atemfrequenz lag konstant bei 4o Atemzügen pro Minute.

Nachdem Pleura und Pericard mit einer stumpfen Pinzette gelöst worden waren, wurden Aorta ascendens und Vena cava inferior freipräpariert und mit einem Faden umschlungen.

Nun wurde der linke Ventrikel an seiner Spitze mit einer durch besonderen Schliff vorbereiteten

Kanüle No. 1 punktiert, die starr mit dem Siemens Druckwandler 746 (Rezeptorprinzip: Dehnungsstreifenwandler) verbunden war. Die Registrierung und Verarbeitung der Rohmeßwerte erfolgte durch einen Mingograf 8o3 der Fa. Siemens. Die Ein/Aus-Schaltung des 8-Kanal-Schreibers war auch über einen Fußschalter schaltbar.

Folgende Parameter wurden direkt registriert und bei einem Papiervorschub von 5o mm/s bzw. 25o mm/s notiert:

Der linksventrikuläre Druck (LVP);

der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) als Verstärkung aus LVP;

der erste Differentialquotient des Druckes, i.e. die Druckanstiegsgeschwindigkeit $\frac{dp}{dt}$;

der Quotient aus Druckanstiegsgeschwindigkeit und Druck $\frac{dp/dt}{P}$ (P = Gesamtdruck).

LVP und LVEDP wurden gleichzeitig auf dem Monitor eines Oszillographen sichtbar gemacht.

Neben der Aufzeichnung auxotonischer Kontraktionsfolgen wurden isovolumetrische Schlagfolgen registriert und nach Erstellen der Ruhe-Dehnungskurven zur Berechnung von Druck-Volumendiagrammen benutzt. Die Registrierung isovolumetrischer Schlagfolgen war somit ein zentraler Meßvorgang und geschah nach folgendem Modus: Kurzes, maximal fünfsekundiges Abdrücken der Vena cava inferior führte zu einer relativen Vorentleerung der Ventrikel und damit zum Gewinnen von Meßpunkten im Kurvenbereich geringer

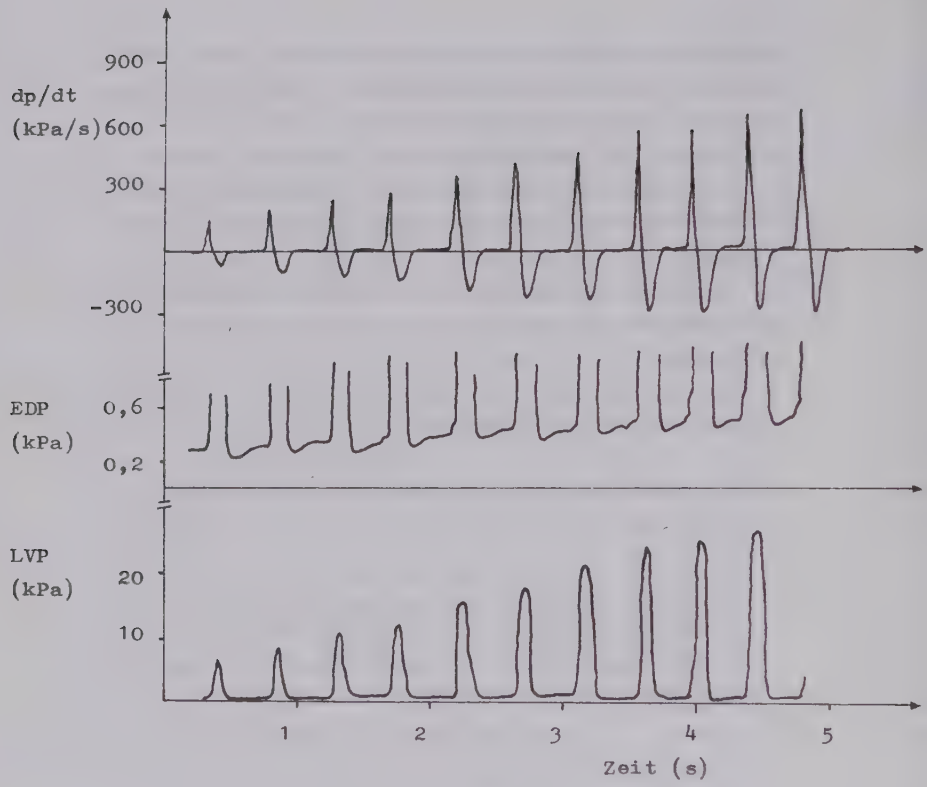


Abbildung 1

Originalregistrierung des linksventrikulären Druckes LVP, des enddiastolischen Druckes EDP und der Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt

Volumina. Daraufhin wurde zur Verhinderung atmungsbedingter Druckschwankungen die künstliche Beatmung kurzzeitig abgeschaltet, die Vagusstimulation eingesetzt und die Aorta ascendens während einer Sequenz von etwa zwanzig Myokardkontraktionen mit einer stumpfen Pinzette abgeklemmt.

Mit Beginn der isovolumetrischen Registrierung

nahm der Zug an der Umschlingung der Vena cava inferior langsam ab, um so zu einer stetigen Ventrikelfüllung zu gelangen. Der Begriff der "isovolumetrischen" Kontraktion ist dadurch relativiert, daß der linke Ventrikel während der Systole - einen kompletten Klappenschluß der Mitralklappe vorausgesetzt - zum Koronararteriensystem hin offen ist.

Nach Abschluß einer Registrierung schlug das Herz mit Eigenfrequenz unter Beatmung. Im Durchschnitt wurden fünf isovolumetrische Schlagsequenzen pro Tier aufgezeichnet.

Wenn die Messungen am schlagenden Herzen in situ beendet waren, wurde wie folgt eine Ruhe-Dehnungskurve ermittelt:

Der rechte Ventrikel wurde eröffnet, um eine Einflußnahme des rechtsventrikulären Blutvolumens auf den Spannungszustand des Ventrikelseptums zu vermeiden. Gleichzeitig war so nach kurzer Zeit der linke Ventrikel leer gepumpt, da der Blutrückfluß aus der Lungenstrombahn verebbte.

Die Aorta ascendens wurde mit dem schon liegenden Faden proximal am Abgang ligiert, eine weitere Ligatur um die Vorhof-Kammergrenze gelegt. Sodann wurden über einen zugeschalteten Nebenweg des Druckwandlersystems o,4 ml eines Gemisches aus physiologischer Kochsalzlösung und Liquemin 25000^{R} (im Verhältnis 2:1) in den linken Ventrikel injiziert und unter punktueller Druckmessung schrittweise o,o5 ml mit Hilfe einer Tuberkulinspritze entnommen. Auf diese Weise konnte eine Ruhe-Dehnungskurve als Entdehnungskurve geschrieben werden.

Der Nullpunkt des Druckes P wurde jeweils vor

und nach der Meßserie bestimmt und seine Konstanz überprüft.

Die Eichung der Meßparameter erfolgte über die Auswertung von Eichzacken, die aus dem Programm des Mingografen 803 abrufbar waren. Deren Exaktheit wurde für die Werte von LVP und LVEDP durch Erzeugen und Aufzeichnen definierter Drucke mittels eines Quecksilbermanometers bestätigt.

Nach Abschluß der myokardphysiologischen Untersuchungen wurde das Herz aus dem Situs entnommen, linker Ventrikel und Restherz wurden herauspräpariert und die Gewichte von linkem Ventrikel und Gesamtherz bestimmt.

2.3 Meßgeräte

Bei den Versuchen fanden folgende Geräte Verwendung:

Atempumpe: Beatmungspumpe nach Starling (250 ml) der Fa. Braun (Melsungen). Frequenzbereich 8 - 80 Atemzüge/min. Mittleres verwendetes Hubvolumen 1,2 - 1,4 ml.

Vagus-Stimulator: Stimulator P der Fa. Hugo Sachs-Elektronik (Hugstetten). Monophasische Rechteckreize folgender Qualitäten wurden appliziert:
Reizabstand: 50 ms
Reizdauer : 1 - 2 ms
Reizstärke : 1 - 4 Volt.
(Individuell überschwellig; mittlerer Schwellenwert 1,2 Volt).

Druckrezeptor: Siemens Druckwandler 746. Es handelt sich hierbei um einen mechanisch-elektrischen

Wandler, der die Eigenschaft eines Leiters ausnutzt, seinen Widerstand entsprechend seinem elastischen Spannungszustand zu ändern. Die Kammer des Druckwandlers und die Meßkanüle wurden vorsichtig luftblasenfrei mit heparinisierter (Liquemin 5000^{R}) physiologischer Kochsalzlösung gefüllt.

Registriergerät: Mingograf 803-Registrierer (Fa. Siemens, Berlin). Ein 8-Kanal-Registriergerät, ausgestattet mit vier Endverstärkern 833, einem Elektromanometer-Verstärker 863, einem Anpassungsverstärker 806 (für LVEDP) und einem "Kontraktilitätsrechner" 868.

Monitor: Oscilloscope Type 383, Airmec Instruments Ltd., High Wycombe, England.

Waage: Mettler Präzisionswaage, Typ B6 (Spoerhase A.G., Gießen).

2.4 Auswertung

2.4.1 Lichtmikroskopische Untersuchungen des Myokards und der Leber

Gewebeproben aus dem linken Ventrikel, dem rechten Ventrikel, dem Ventrikelseptum und von der Leber wurden jeweils mit den drei Färbemethoden Hämatoxylin-Eosin (HE), Periodic-Acid-Schiff-reaction (PAS) und nach van Gieson untersucht. Diese Untersuchungen wurden im Pathologischen Institut der Universität Freiburg (Leiter der Abteilung: Prof.Dr.med.W.Oehlert) durchgeführt.

2.4.2 Druck-Volumenbeziehungen des linken Ventrikels

Die gemessene Ruhe-Dehnungskurve wurde jeweils zu den Wertepaaren isovolumetrischer Registrierungen in Beziehung gesetzt und so für jedes Tier ein Druck-Volumendiagramm erstellt.

2.4.3 Längen-Spannungsbeziehungen des linken Ventrikels

Für die Darstellung von Längen-Spannungsbeziehungen sind in der Literatur mehrere Wege beschrieben. Hier wurden die von Sandler und Dodge (1963; 74) und von Falsetti (197o; 18) für dickwandige Hohlkugeln angegebenen Formeln zur Umrechnung der Druck- und Volumenwerte benutzt.

Sandler u. Dodge: $$S = \frac{P r_i^2}{2 r_i h + h^2}$$

Falsetti : $$S = \frac{P r_i^2}{4 r_i h + 4 h^2}$$

Anstelle der unbekannten Länge der Einzelfaser wurde in der Abszisse auf den mittleren Umfang Bezug genommen nach:

$$\bar{U} = 2\pi\bar{r} = 2\pi\frac{r_i + r_a}{2}$$

Hierbei sind :

S = Spannung (N/m^2)
P = Druck (kPa)
r_i = Ventrikelinnenradius
r_a = Ventrikelaußenradius
$\bar{r}$ = mittlerer Radius
h = $r_a - r_i$ = Wanddicke

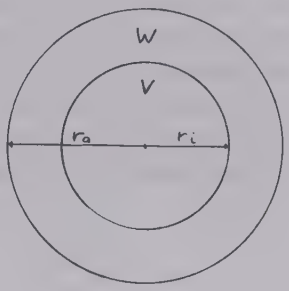
Die Radien und damit die Wanddicke des Ventrikels errechnen sich aus dem diastolischen Füllungsvolumen und dem Ventrikelgewicht, das unter Annahme eines spezifischen Gewichtes des Myokardgewebes von 1,o7 g/cm^3 die Bestimmung des Ventrikelwandvolumens erlaubt.

Das Ventrikelvolumen:

$$V = \frac{4}{3}\pi r^3$$

$$r_i = \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}}$$

$$r_a = \sqrt[3]{\frac{3(V + W)}{4\pi}}$$



Daraus folgt: Wanddicke $h = r_a - r_i$

$$= \sqrt[3]{\frac{3(V + W)}{4\pi}} - \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}}$$

2.4.4 Druck-Geschwindigkeitsbeziehungen

E.H. Sonnenblick (1962) hat am isolierten Papillarmuskel der Katze eine inverse Beziehung zwischen der Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elementes und der Gesamtlast gefunden (81, 82). Die durch rechnerisches oder graphisches Extrapolieren erzielte Maximalgeschwindigkeit der "lastfreien" Verkürzung (V max.) ist in diesem Konzept von Vorlast (Preload) und Nachlast (Afterload) unabhängig, variiert aber mit inotropen Einflüssen. V max. kann danach als ideales, zum interindividuellen Vergleich geeignetes Kontraktilitätsmaß gelten.

Der theoretischen Ausdehnung dieses an der Muskelfaser entwickelten Konzepts auf den Gesamtventrikel (83) folgten klinische Studien, die seine Anwendbarkeit für den Patienten bestätigten (37, 47).

Mason et al. (52) zeigten 197o durch Analyse isovolumetrischer Kontraktionsphasen (hier sei die Geometrie des Herzmuskels weitgehend konstant), daß die Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements (V_{KE}) und V max. sowohl über Kraft-Geschwindigkeitsbeziehungen (dT/dt, T), wie auch mit identischem Ergebnis über Druck-Geschwindigkeitsbeziehungen nach der Formel

$$V_{KE} = \frac{dP/dt}{kP}$$

errechnet werden können. Die in dieser Arbeit präsentierten Druck-Geschwindigkeitsbeziehungen sind nach diesem Konzept erstellt, wobei für die Absolutwerte der Ordinate die unbekannte serienelastische Konstante k außer acht gelassen wurde. Für P wurde im Nenner der Gesamtdruck eingesetzt.

Der hierbei aus der Kurve ablesbare Maximalwert für V_{KE}, V_{PM} genannt, korreliert nach Mirsky relativ gut mit V max. (54, 55).

2.4.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden auf Normalverteilung überprüft und die Mittelwerte mit dem Student-Test verglichen. Als Signifikanz-Niveau wurde p = o,o5 angesetzt. War die Unterschiedswahrscheinlichkeit p kleiner als o,o5, so wurde der Unterschied zwischen zwei

Mittelwerten als signifikant (s.) bezeichnet, als nicht signifikant (n.s.) galt er, wenn p größer als o,o5 war.

Als Streuungsmaß wurde der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) benutzt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Körper- und Herzgewichte

In der Tabelle 1 sind die am jeweiligen Untersuchungstag gefundenen mittleren Gewichtswerte dargestellt. Die Alkoholratten (A) haben ein signifikant niedrigeres Körpergewicht als die Kontrollratten (K). Wiederholte Wägungen ergaben, daß sich die entscheidende Gewichtsdifferenz schon in den ersten drei Wochen des Beobachtungszeitraumes entwickelte. Dies zeigt Abb. 2.

Das mittlere Herzgewicht der Kontrolltiere ist - dem höheren Körpergewicht entsprechend - zwar

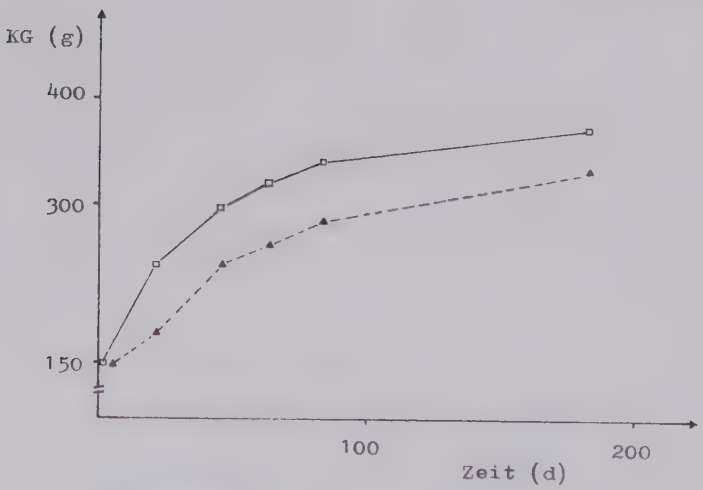


Abbildung 2
Entwicklung des mittleren Körpergewichts im Beobachtungszeitraum

KG = Körpergewicht A: ▲-----▲----▲ K: □——□——□

	Alkohol-ratten (A)	Kontroll-ratten (K)	$\frac{A}{K}$ %	Unterschieds-wahrschein-lichkeit p
Anzahl n	31 (1) 28 (2-4)	30 (1) 26 (2-4)		
(1) Körpergewicht (g)	335,0 ± 4,3 s.	371,5 ± 6,6	90	$p < 0,0005$
(2) Herzgewicht (mg)	865,5 ± 13,5 s.	925,6 ± 15,8	93,5	$p < 0,005$
(3) $\frac{\text{Herzgewicht}}{\text{Körpergewicht}}$ %	0,258 ± 0,0035 s.	0,247 ± 0,0038	104	$p < 0,025$
(4) $\frac{\text{Gewicht li. V.}}{\text{Gewicht Ges.Herz}}$ %	75,8 ± 0,52 n.s.	76,0 ± 0,35	99,7	$p < 0,4$

Tabelle 1

Körpergewicht, Herzgewicht, relative Gewichtsanteile am Untersuchungstag. Mittelwerte $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Anzahl n: In Klammern Zuordnung zu Rubriken (1) - (4).

absolut höher, der relative Anteil des Herzens aber am Gesamtkörpergewicht hat bei den Alkoholratten einen signifikanten Vorsprung (3, Tab. 1). Dabei ist der relative Gewichtsanteil des linken Ventrikels am Gesamtherzgewicht bei beiden Gruppen etwa gleich (4, Tab. 1).

3.2 Morphologie und Histologie

Die dem Äthanol exponierten Tiere waren zum Zeitpunkt der Untersuchung vom äußeren Aspekt her unauffällig. Fell, Augen und Mundpartie zeigten im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Besonderheiten. Ebenso wiesen die inneren Organe Herz, Lunge und Leber keine makroskopischen Differenzen auf. Insbesondere lag keine Dilatation der Herzen der Äthanoltiere vor.

Lichtmikroskopisch waren mit den angegebenen Färbemethoden (Abschnitt 2.4.1) keine Unterschiede zwischen dem Myokard der Alkoholratten und dem der Kontrollratten festzustellen. Ebenso ergab der Vergleich zwischen den Leberschnitten keinen auffälligen Befund.

3.3 Trinkmengen

Der über die gesamte Expositionsphase gemittelte Tagesverbrauch betrug für die Äthanolratten 21,5 ml 2o%-igen Äthylalkohols.

Das entspricht einer Menge von 4,29 ml oder 3,26 g reinen Alkohols pro Tier und Tag, wenn man über den Untersuchungszeitraum hin ein mittleres Körpergewicht von 25o g annimmt.

Bezogen auf 1 Kilogramm Körpergewicht bedeutet das den täglichen Konsum von 13,o5 g reinen Alkohols.

Die Kontrollratten tranken im Mittel 22,7 ml H_2O am Tag.

Bei zwei Ratten wurde eine enzymatische Bestimmung des Blutalkohols aus dem venösen Blut durchgeführt, um einen Anhaltspunkt zu gewinnen. Die Ergebnisse dieser Bestimmung waren:

21,9 mmol/l (entsprechend 1,o1 "Promille", A 56 am 4.8.1978) und

34,1 mmol/l (entsprechend 1,57 "Promille", A 59 am 4.8.1978).

Hierbei war kein definierter zeitlicher Abstand zu der letzten Alkoholaufnahme gegeben.

3.4 Druck-Volumenbeziehungen des linken Ventrikels

Die Ruhe-Dehnungskurve der Alkoholtiere ist bis zu einem Füllungsvolumen von o,3 ml (hiermit ist der physiologischerweise in vivo zu berücksichtigende Bereich sicher inbegriffen) signifikant nach links in den Bereich geringerer Volumina bei gegebenen Druckwerten verschoben (Abb. 3).

Die zugeordneten Kurven isovolumetrischer Maximaldruckwerte nehmen einen beinahe identischen Verlauf. Für sämtliche Mittelwertpaare ist der statistische Unterschied nicht signifikant (Abb. 4).

Einem gegebenen enddiastolischen Füllungsvolumen ordnen sich in beiden Untersuchungsgruppen ähnliche systolische Spitzendrucke zu. Der zugehörige enddiastolische Druckwert ist aber für die Äthanolratten signifikant höher.

Wenn man den in der Systole erreichten Maximaldruck mit dem zugehörigen enddiastolischen Ausgangsdruckwert korreliert, ergibt sich das in Abb. 5 dargestellte Bild. Die Alkoholratten erreichen im Vergleich zu den Kontrolltieren bei gleichem enddiastolischem Druck niedrigere Werte für die systolischen Maxima.

In Abb. 6 ist der Null-Durchgang (P = O) der

Abbildung 3
Ruhe- Dehnungskurven. EDP - enddiastolischer Druck (kPa), EDV - enddiastolisches Volumen (ml)
A:- ▲- - - -▲- - - -▲- K: -□——□——□-. $\bar{x} \pm s\bar{x}$.

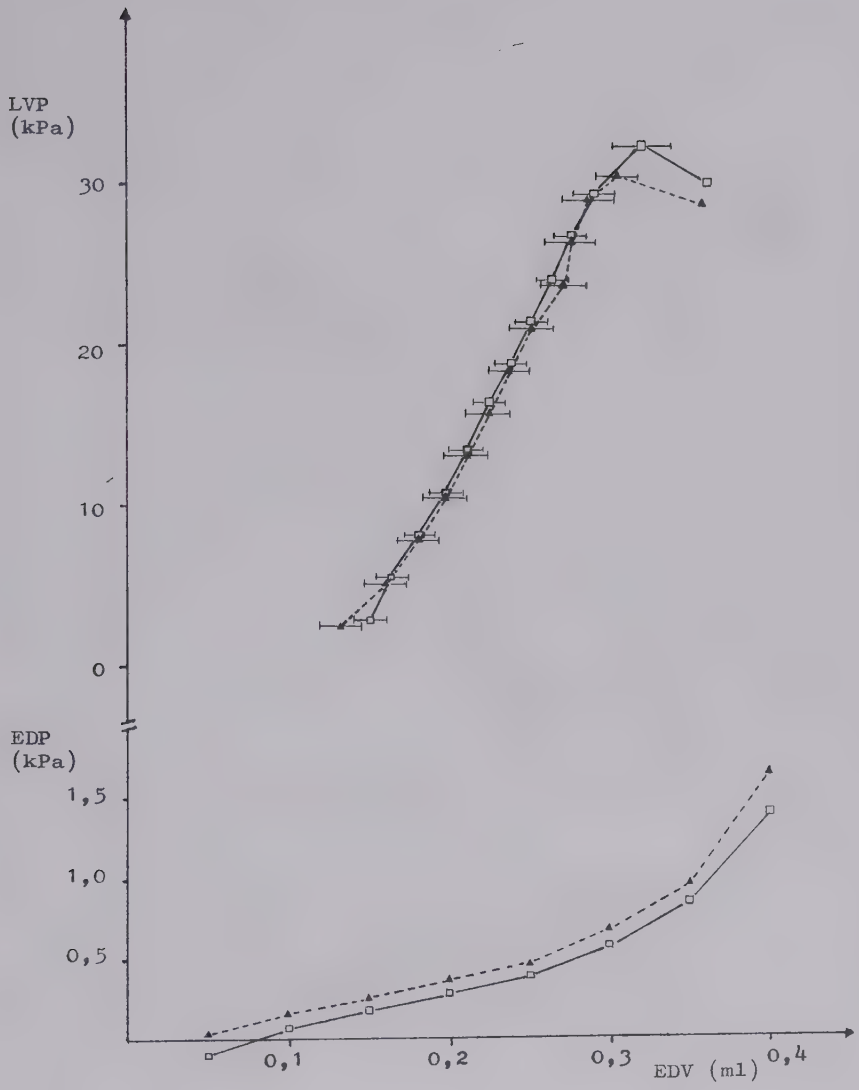


Abbildung 4
Druck- Volumenbeziehungen. Isovolumetrische Maximakurven. Ruhe- Dehnungskurven.
LVP - linksventrikulärer Maximaldruck.
EDP - enddiastolischer Druck.
EDV - enddiastolisches Volumen.
$\bar{x} \pm s\bar{x}$. A: ▲------▲------▲-----▲ K: □——□——□——□

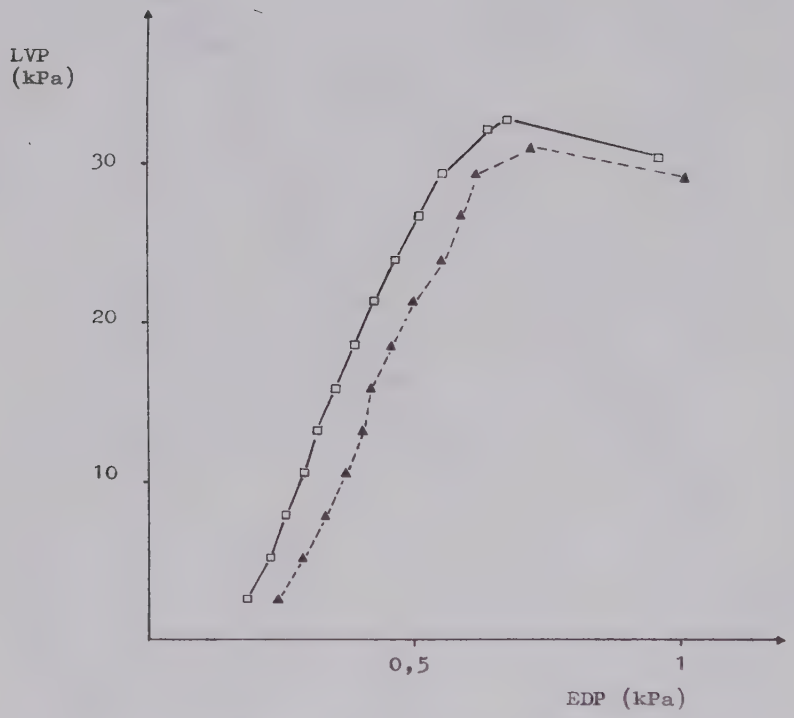


Abbildung 5
Systolischer Maximaldruck in Abhängigkeit vom enddiastolischen Druck.
LVP - systolischer Maximaldruck A:---▲-----▲----▲---
EDP - enddiastolischer Druck K:—□——□——□—

Ruhe-Dehnungskurve der Alkoholtiere nach rechts in den Volumenwert (P = 0) der Kontrolltiere verschoben. Die enddiastolischen Druck-Volumenbeziehungen zeigen nun für beide Gruppen bis zu einem Füllungsvolumen von 0,3 ml einen fast identischen Verlauf, während die isovolumetrische

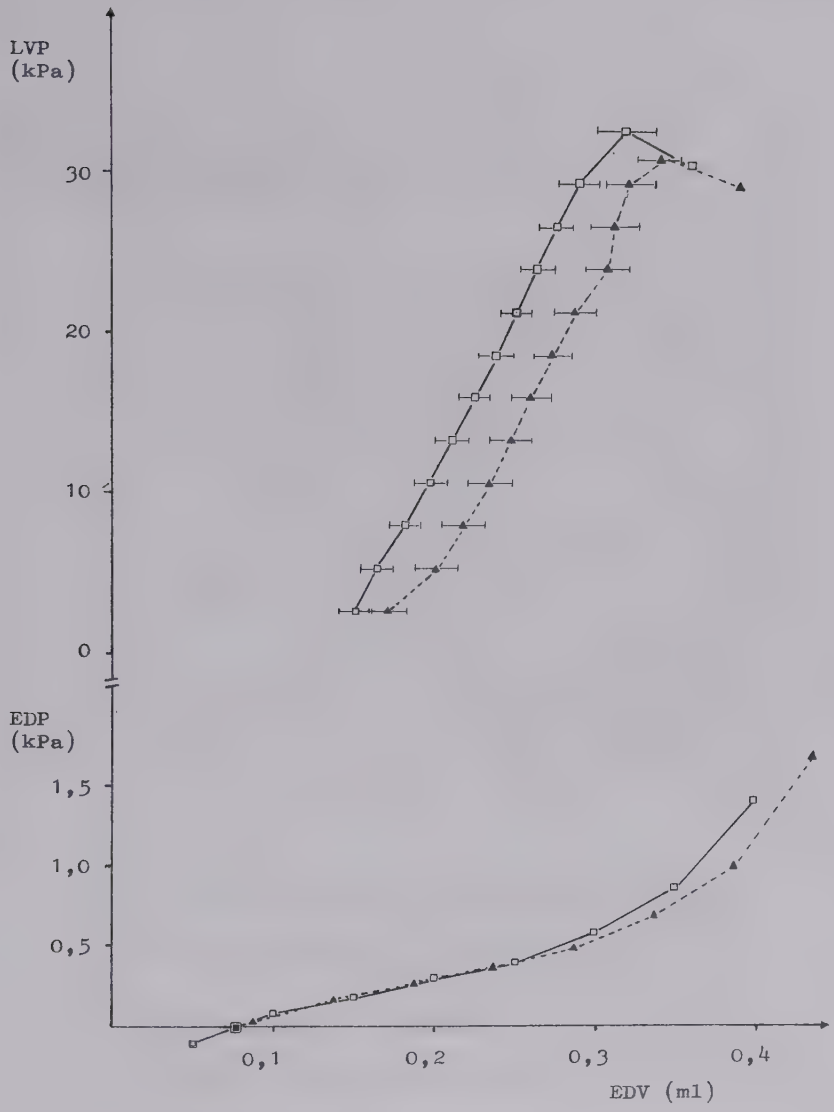


Abbildung 6
Druck- Volumenbeziehungen (Ruhe- Dehnungskurven und isovolumetrische Maxima) bei Gleichsetzung EDV (A) = EDV (K) unter EDP = 0.

LVP - systolischer Maximaldruck
EDP - enddiastolischer Druck
EDV - enddiastolisches Volumen

A: ▲----▲----▲----▲
K: □——□——□——□

	Alkohol-ratten (A)	Kontroll-ratten (K)	Unterschieds-wahrschein-lichkeit p
Anzahl n	24	18	
LVP (kPa)	30,9 ± 1,0 n.s.	32,7 ± 1,3	$p < 0,2$
EDP (kPa)	0,76 ± 0,05 n.s.	0,65 ± 0,03	$p < 0,1$
EDV (ml)	0,305 ± 0,014 n.s.	0,314 ± 0,009	$p < 0,35$
$\frac{dp}{dt}$ max. (kPa/s)	1184 ± 65 n.s.	1072 ± 83	$p < 0,15$
$\frac{dp}{dt}$ min. (kPa/s)	-527 ± 26 n.s.	-461 ± 33	$p < 0,1$
Herzfrequenz (Schläge/s)	167 ± 10 n.s.	154 ± 12 n.s.	$p < 0,75$

Tabelle 2
Parameter am Optimum der Druck- Volumenbeziehungen

LVP - linksventrikulärer systolischer Maximaldruck
EDP - enddiastolischer Druck
EDV - enddiastolisches Volumen
$\frac{dp}{dt}$ max. - maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
$\frac{dp}{dt}$ min. - minimale Druckanstiegsgeschwindigkeit
$\bar{x} \pm s\bar{x}$.

Maximakurve der Alkoholratten signifikant rechtsverlagert ist. Zu einer bestimmten enddiastolischen Ventrikelfüllung baut sich bei den Kontrolltieren ein höherer systolischer Maximalwert auf.

Der tabellarischen Übersicht (Tab. 2) über die Situation am Optimum der Druck-Volumenbeziehungen (Hild u. Sick, 1955) liegen die Werte des Basisdiagramms (Abb. 4) zugrunde. Sie weist für sämtliche verglichene Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen auf.

3.5 Längen-Spannungsbeziehungen des linken Ventrikels

Weiter oben (Abschnitt 2.4.3) beschriebene Verfahren gestatten die Umformung der Rohmeßwerte und die Darstellung von Längen-Spannungsdiagrammen, in denen die diastolisch bzw. systolisch entwickelte Spannung mit dem mittleren Ventrikelumfang korreliert ist.

Abb. 7 liegt die von Sandler u. Dodge angegebene Formel für die Wandspannung einer dickwandigen Hohlkugel zugrunde. Nach den Formeln von Falsetti bzw. Laplace erstellte Diagramme zeigen - bei unterschiedlichen Absolutwerten - gleiche Kurvenverläufe.

Einem gegebenen mittleren Ventrikelumfang ordnen sich in Systole und Diastole höhere Spannungen für die Äthanoltiere zu.

Die Gegenüberstellung der systolischen und diastolischen Spannungen aber weist eine größere systolische Spannungsentwicklung der Kontrollratten auf (Abb. 8). Gleiche diastolische Spannungen gelten

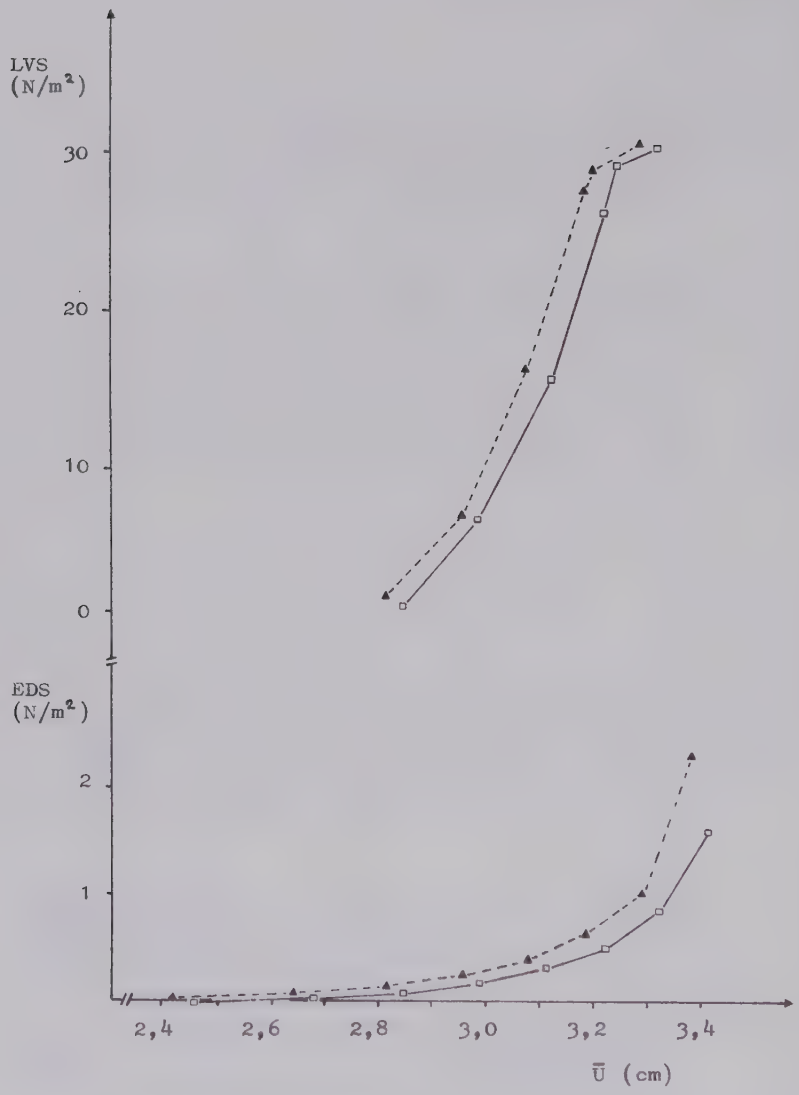


Abbildung 7
Längen- Spannungsbeziehungen (berechnet nach der Formel von Sandler u. Dodge)
Systolische isovolumetrische und enddiastolische Spannung in Abhängigkeit vom mittleren Umfang

LVS - linksventrikuläre isovolumetrische Spannung
EDS - enddiastolische Spannung
$\bar{U}$ - mittlerer Umfang

A: ▲------▲-----▲
K: □——□——□

unter der Voraussetzung eines identischen Elastizitätsmoduls als ein Maß für gleiche diastolische Vordehnungen.

Gleiches enddiastolisches Volumen vorgegeben, ist die resultierende Wandspannung für die Alkoholratten höher (Abb. 9).

Korreliert man die enddiastolische Spannung mit dem enddiastolischen Druck, so decken sich die Kurvenverläufe weitgehend (Abb. 1o).

Die Ventrikelwandung der Kontrolltiere entwickelt also bei höherem diastolischem Füllungsvolumen und größeren Ventrikelradien die gleiche diastolische Spannung wie das äthanolexponierte Rattenmyokard.

Die Gegenüberstellung von isometrischen Spannungsmaxima und enddiastolischen Druckwerten (Abb. 11) erbringt wie das Diagramm Spannungsmaxima gegen Spannungsminima (Abb. 8) eine höhere systolische Spannung bei definiertem enddiastolischem Druck für die Kontrolltiere.

Die statische Steifheit eines beliebigen Punktes in einer Längen-Spannungsbeziehung ist definiert als Differentialquotient dS nach dl in diesem Punkt, also als Maß für die Steilheit der Kurve. Für die in Abb. 7 gezeigten Kurven der Spannungsminima liegen keine exakt definierten Exponentialgleichungen vor. In einem Annäherungsverfahren werden die Kurvenabschnitte zwischen den definierten Punkten als Geraden angenommen und für jeden Abschnitt der Quotient dS nach dl gebildet.

Die so gewonnenen Werte für die statische Steifheit werden in Abb. 12 und 13 mit dem mittleren Umfang bzw. der diastolischen Spannung korreliert (Werte hierfür jeweils zur Mitte des entsprechenden Kurvensegments).

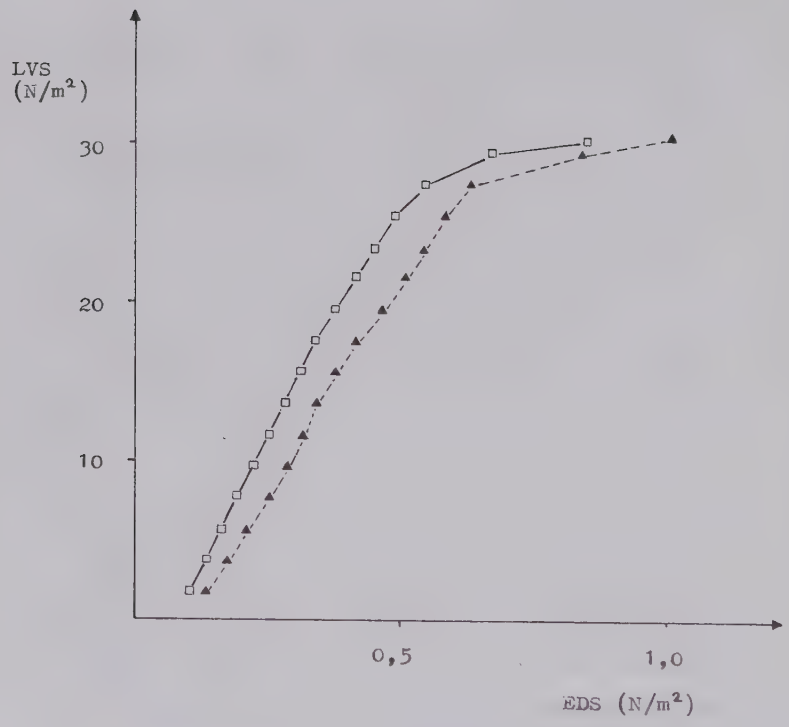


Abbildung 8
Systolische isovolumetrische Spannung in Abhängigkeit von der diastolischen Spannung

LVS - linksventrikuläre systolische Spannung
EDS - enddiastolische Spannung
A: ▲--------▲--------▲ K: □————□————□

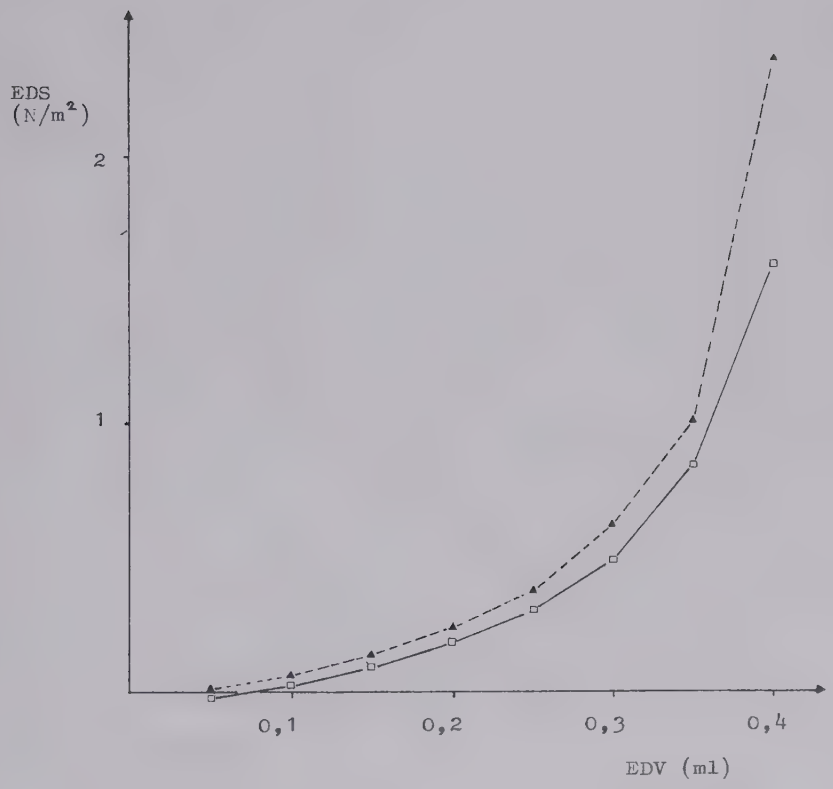


Abbildung 9
Diastolische Spannung in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen

EDS - enddiastolische Spannung
EDV - enddiastolisches Volumen

A: ▲------▲------▲
K: □——————□——————□

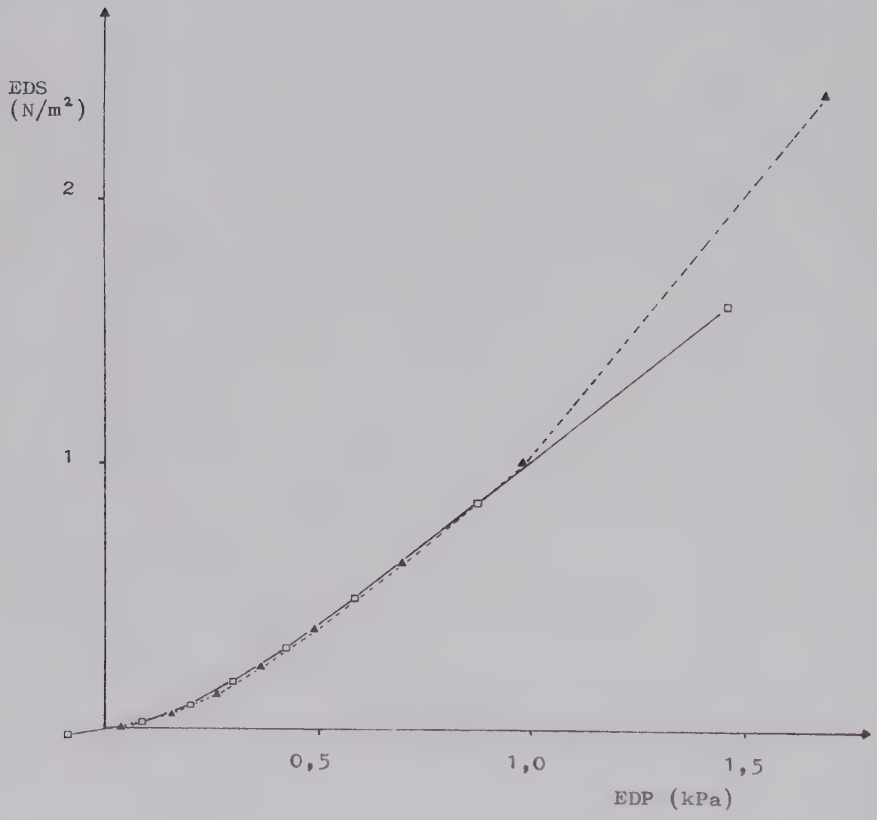


Abbildung 10
Diastolische Spannung in Abhängigkeit vom enddiastolischen Druck

EDS - enddiastolische Spannung
EDP - enddiastolischer Druck

A: ▲----▲----▲
K: □——□——□

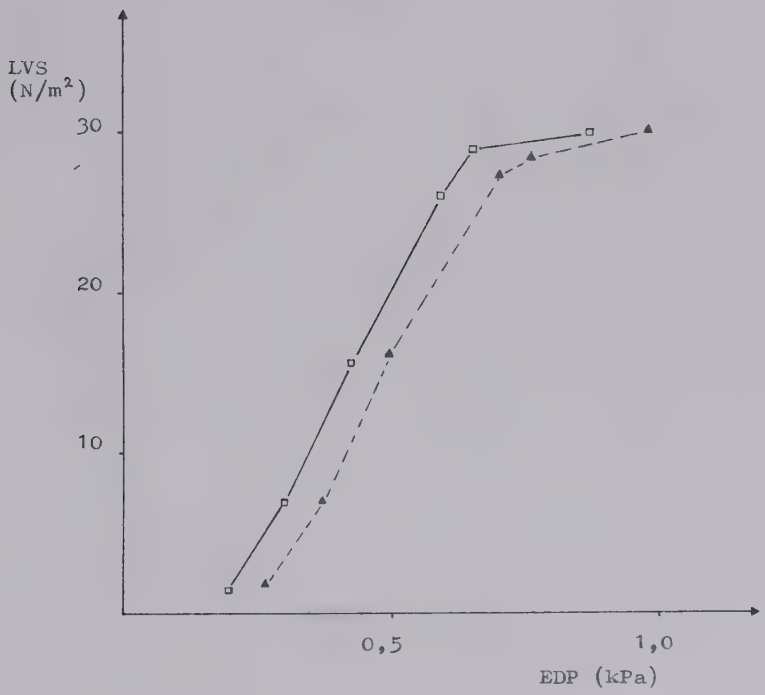


Abbildung 11
Systolische isovolumetrische Spannung
in Abhängigkeit vom enddiastolischen Druck

LVS - systolische isovolumetrische Spannung
EDP - enddiastolischer Druck
A: ▲---------▲---------▲ K: □———□———□

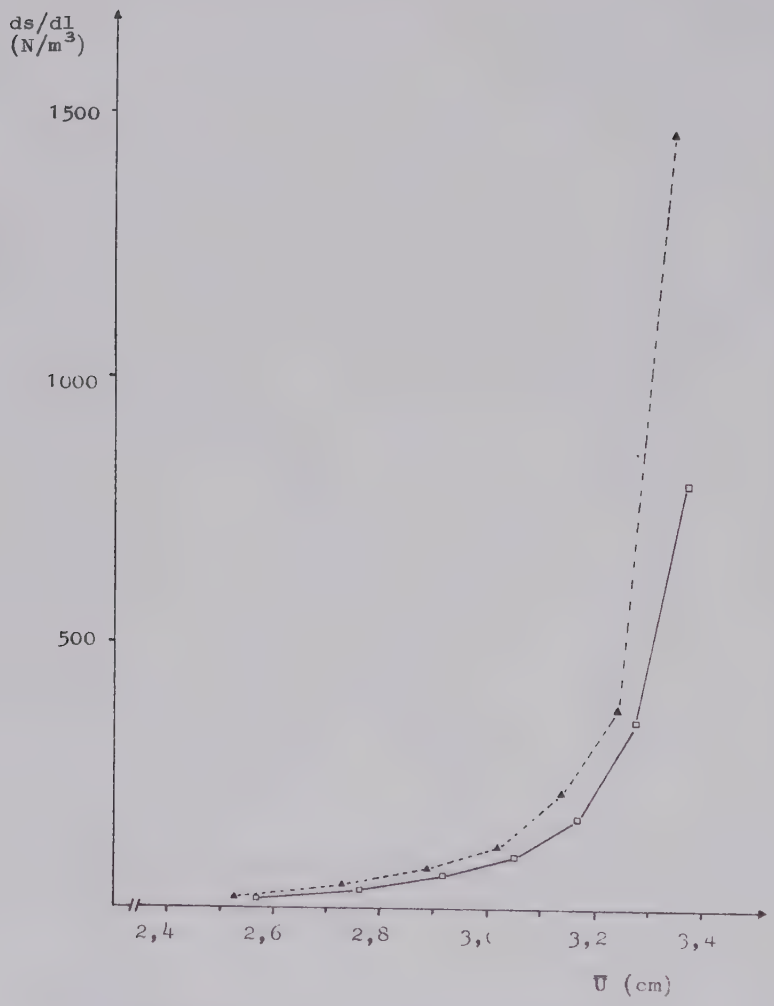


Abbildung 12
Statische Steifheit in Abhängigkeit vom mittleren Umfang

ds/dl - statische Steifheit
Ū - mittlerer Umfang
A:
K:

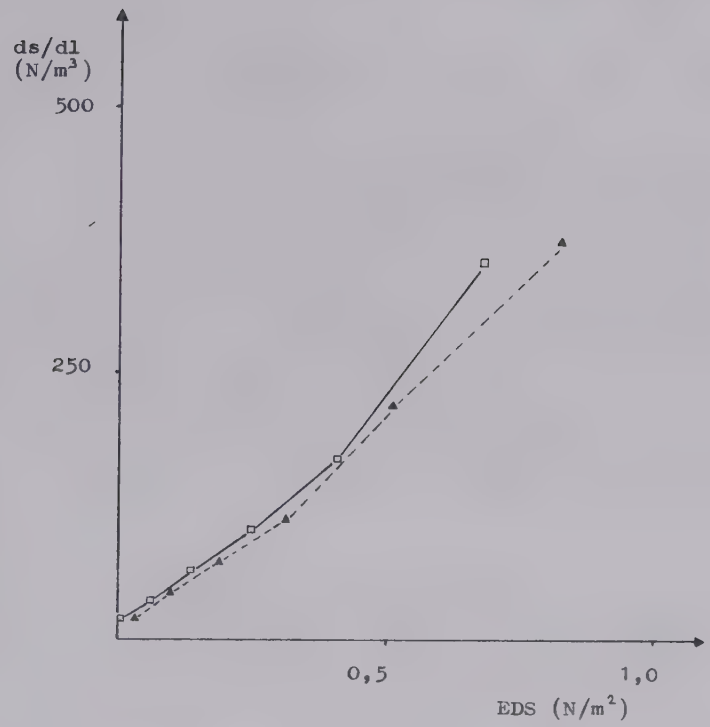


Abbildung 13
Statische Steifheit in Abhängigkeit von der endiastolischen Spannung

ds/dl - statische Steifheit A: ▲------▲------▲
EDS - enddiastolische Spannung K: □——□——□

Bei gleichem mittlerem Unfang liegen die Werte für die statische Steifheit bei den Alkoholtieren höher. Unter Bezugnahme auf die diastolische Spannung liegt die Kurve der Kontrollratten geringfügig höher.

3.6 Isovolumetrische Mechanogramme

Schneller Papiervorschub von 25o mm/s gestattet eine zeitlich abgestufte Betrachtung der Kurvenverläufe des Druckes und der Druckanstiegsgeschwindigkeit. Für die Alkohlratten wurden dreizehn, für die Kontrollratten zehn solcher isovolumetrischer Mechanogramme analysiert und die in Abb.14 an einem Beispiel dargestellten Parameter bestimmt.

Tabelle 3 informiert über die tatsächlich gefundenen Werte. Für keinen der gemessenen Parameter ist ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar.

3.7 Druck-Geschwindigkeitsbeziehungen

In Abb. 15 sind die nach der in Abschnitt 2.4.4 geschilderten Methode erstellten Druck-Geschwindigkeitsbeziehungen dargestellt.

Weder für V_{PM} noch für V max. liegen signifikant unterschiedliche Werte vor.

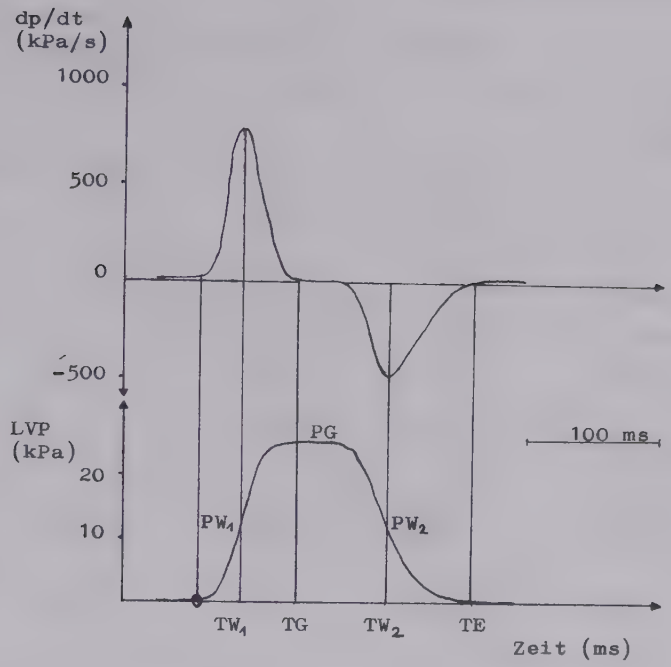


Abbildung 14
Originalregistrierung des linksventrikulären Druckes und der Druckanstiegsgeschwindigkeit bei Papiervorschub von 250 mm/s. Meßparameter.

LVP - linksventrikulärer isovolumetrischer Druck
dp/dt - Druckanstiegsgeschwindigkeit
PW_1 , TW_1 - Druck, Zeit am ersten Wendepunkt
PG , TG - Druck, Zeit am Gipfel
PW_2 , TW_2 - Druck, Zeit am zweiten Wendepunkt
TE - Zeit am Ende der Systole

	Alkohol-ratten (A)	Kontroll-ratten (K)	Unterschieds-wahrschein-lichkeit p
Anzahl n	13	10	
TW_1 (ms)	26,8 ± 1,3 n.s.	29,6 ± 2,0	$p < 0,15$
TG (ms)	60,2 ± 2,2 n.s.	64,2 ± 4,1	$p < 0,2$
TW_2 (ms)	129,8 ± 4,0 n.s.	127,3 ± 4,8	$p < 0,35$
TE (ms)	188,9 ± 7,0 n.s.	188,0 ± 8,2	$p < 0,4975$
PW_1 (kPa)	13,41 ± 1,02 n.s.	13,76 ± 1,24	$p < 0,45$
PG (kPa)	28,38 ± 0,92 n.s.	28,45 ± 2,00	$p < 0,49$
PW_2 (kPa)	10,92 ± 0,60 n.s.	10,96 ± 0,73	$p < 0,4995$
$\frac{dp}{dt}$ max. (kPa/s)	974,4 ± 54,2 n.s.	901,8 ± 93,6	$p < 0,25$
$\frac{dp}{dt}$ min. (kPa/s)	-504,5 ± 37,9 n.s.	-485,1 ± 37,2	$p < 0,4$
$\frac{dp}{dt}$ (P=4) (kPa/s)	423,6 ± 16,3 n.s.	408,4 ± 24,8	$p < 0,35$

Tabelle 3
Resultate der Analyse von isovolumetrischen Mechanogrammen am Optimum

Abkürzungen wie Abbildung 14

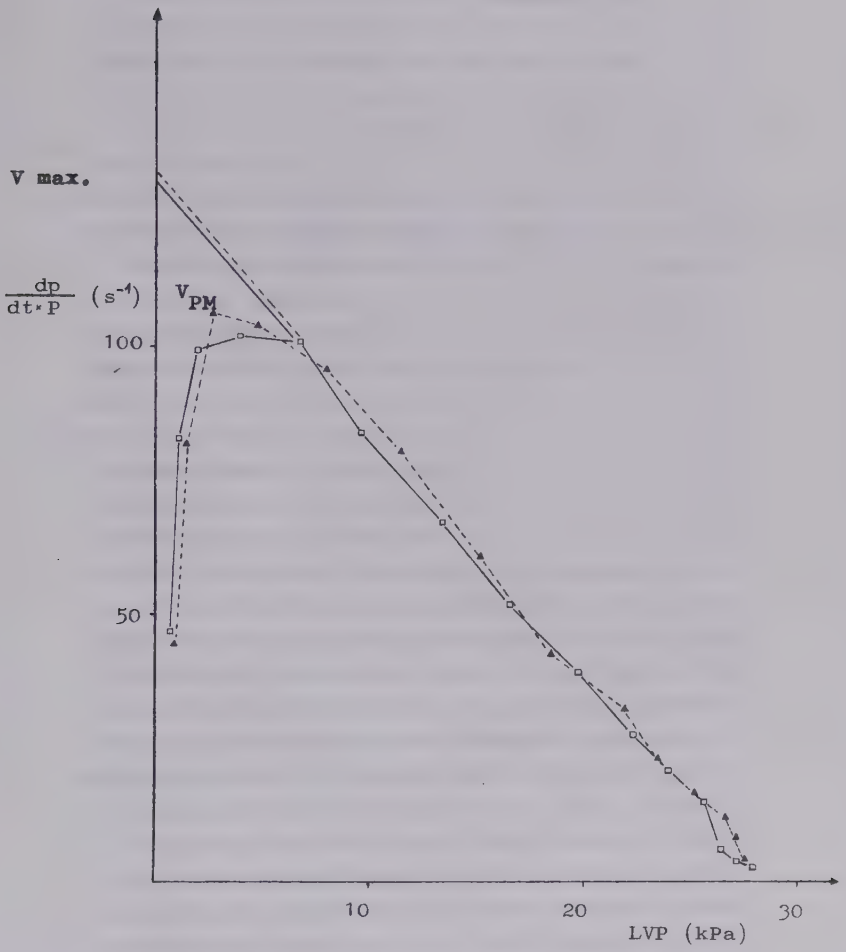


Abbildung 15

Quotient aus Druckanstiegsgeschwindigkeit und Druck (V_{KE}) in Abhängigkeit vom Druck

A: ▲---▲---▲-- K: □——□——□

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Anlage des Versuchs

Die Untersuchungen wurden an männlichen Albinoratten vom Wistar-Typ in der Wachstumsphase durchgeführt. Die Wahl dieses Versuchstieres gewährleistete eine gute genetische Homogenität der Testindividuen. In Hinsicht auf die statische Aussagekraft war eine hinreichende Größe des Kollektives gegeben.

Wie in der Einleitung aufgezeigt, müssen neben direkt toxischen Wirkungen oral aufgenommenen Äthylalkohols und seiner Metaboliten auf einen Organismus stets auch indirekte, durch Ernährungsdefizite bedingte Auswirkungen diskutiert werden. Einige Untersucher (21, 61, 71, 79) versuchen, dieser Tatsache durch strenge Kontrolle der Futterbedingungen Rechnung zu tragen: Einzeltierhaltung, isokalorische, diätetisch ausgewogene Ernährung mit definiertem Alkoholanteil.

Auswirkungen einer isolierten Haltung der Jungratte auf ihre morphologische Entwicklung durch Wegfall gruppendynamischer Interaktionen sind meines Wissens nicht beschrieben. Sie wären bei einem solchen Verfahren in Erwägung zu ziehen.

Für die vorliegende Arbeit waren die technischen Voraussetzungen zu einer im obigen Sinne kontrollierten Fütterung mit definierter Kalorien- und Äthanolaufnahme der Einzelratte nicht gegeben. Jeweils 4 bis 5 Tiere befanden sich zusammen in einem Großkäfig und hatten stets freien Zugang zu den Flüssigkeits- und Futterbehältern.

Bei dieser Standardisierung entsprechen die

in Abschnitt 3.3 angegebenen Trinkmengen arithmetischen Mittelwerten. Das Ausmaß interindividueller Unterschiede in der Äthanol- und Kalorienaufnahme ist nicht bezifferbar.

Der gefundene Wert für den mittleren Tageskonsum von 13,o5 g reinen Äthylalkohols bezogen auf 1 Kilogramm Körpergewicht korreliert gut mit den Angaben anderer Untersucher.

Morvai et al. (61) fütterten jungen, männlichen CFY-Ratten 11,5 - 12,5 Äthanol/kg Körpergewicht/d und erzielten damit einen relativen Anteil an der Gesamtkalorienmenge von 36 %. Die meisten der kalorisch und diätetisch kontrollierten Studien basieren auf einem Brennwertanteil des Äthanols von 35 % bis 4o %.

Segel et al. (79) ersetzten 38 % der täglichen Kalorienzufuhr eines Rattenkollektivs durch Äthylalkohol während 4o Wochen und stellten in der Folge zu besprechende, kardiodepressive Wirkungen fest. In einer früheren, ebenfalls an Ratten durchgeführten Studie (1975; 78) fanden Segel und Mitarbeiter elektronenoptisch deutliche Veränderungen am Myokard schon bei einem täglichen Kalorienanteil des Äthanols von 1o %.

Vasdev et al. (91) applizierten Rhesusaffen 4o % ihrer Tageskalorienmenge in Form von Äthanol und berichten nach einer Untersuchungsdauer von 3 Monaten über signifikante histologische und biochemische Veränderungen.

Nach einer Definition von Ugarte, Iturriaga und Insunza (197o; 89) sind Patienten, die mehr als 2o % ihres täglichen Kalorienbedarfs durch Alkohol abdecken als "Alkoholiker" zu bezeichnen. Die Metabolismusrate für Äthanol ist nach Aull et al. (9) bei der Ratte etwa doppelt so hoch

anzusetzen wie beim Menschen.

Die Äthanol-Elimination verläuft bei diesem Versuchstier nach Angaben von Strubelt et al. (86) mit im Vergleich zum Menschen beinahe dreifacher Geschwindigkeit.

Hollstedt et al. (32) haben kürzlich tödliche Äthanoldosen bei der Ratte untersucht. Sie fanden für die Gewichtsklasse 25o g (das entspricht dem für die vorliegende Untersuchung anzunehmenden, über den Untersuchungszeitraum gemittelten Gewicht) eine LD 5o von 9,3 g/kg Körpergewicht bei einer einmaligen oralen Gabe. Insgesamt waren die Werte für die LD 5o deutlich altersabhängig mit einer höheren Äthanolresistenz bei den jungen Tieren.

In diesem Lichte erscheint der in dieser Studie gefundene Wert für die über 24 h gemittelte Äthanolaufnahme von 13,o5 g/kg Körpergewicht relativ hoch. Ein Flüssigkeitsverlust durch den Mechanismus der Trinkbehälter bzw. durch Verdunstung ist nur in geringem Maße anzunehmen. Die hier applizierte Tagesdosis korreliert, wie oben aufgeführt, gut mit den Angaben anderer Autoren, ohne daß Letaleffekte beschrieben wären.

4.1.2 Meßgenauigkeit des Druckaufnahme- und Registriersystems

Wichtigster physikalischer Meßparameter war der intraventrikulär gemessene Druck.

Ein System zur Messung und Registrierung von Drucken muß dem Anspruch genügen, die Meßgröße möglichst amplitudengetreu und verzögerungsfrei darzustellen. In welchem Außmaß dies zu-

trifft, ist an der Frequenzcharakteristik des Systems ablesbar.

Während O.Frank (1925; 2o) postulierte, daß im Kreislauf nur Frequenzen bis 15o Hz vorkommen, hält Wetterer (93) für den menschlichen Kreislauf ein System für hinreichend, das Frequenzen bis 3o Hz getreu wiedergibt. Demnach müßte die Eigenfrequenz f_o eines solchen Systems nach der von ihm genannten Forderung $f_o = 2f$ max. mindestens 6o Hz betragen. Für die frequenz- und phasengetreue Wiedergabe der Druckpulse kleiner Tiere ist aber nach Wetterer eine wesentlich höhere Eigenfrequenz des Meßsystems notwendig.

Der Hersteller der in dieser Studie verwendeten, im Abschnitt 2.3 beschriebenen Meß- und Registriereinheit gibt eine große Frequenztreue bis zu einer oberen Frequenz von 125o Hz an. Der Druckwandler arbeitet in einem Meßbereich von -1,33 bis 4o kPa (entsprechend -1o bis 3oo mm Hg) mit einem Meßfehler von maximal 1 % des gesamten Meßbereiches.

Für eigene Vorversuche wurde die von Gassenmaier (1976; 22) beschriebene Meß- und Registriereinheit benutzt (1977).

4.1.3 Physiologische Determinanten der Myokardfunktion

Ausführliche Darstellungen struktureller und physiologischer Grundlagen der Myokardfunktion finden sich an anderer Stelle (38, 4o, 53, 58, 77, 85, 92). Die Untersuchung möglicher Auswirkungen eines pathogenen Agens rechtfertigt eine kurze Synopse der wichtigsten physiologischen Fakten,

um eine kritische Würdigung der Untersuchungsmodalitäten und der Ergebnisse anschaulicher zu machen.

Intakter physiologischer Schrittmacher (Sinusknoten) und intaktes Reizleitungssystem gewährleisten den Synergismus der Myokardkontraktion und damit deren Effektivität. Voraussetzung für normale Erregbarkeit, Erregungsleitung und spontane Erregungsbildung sind normale ionale Konzentrationen beidseits der semipermeablen Zellmembranen, insbesondere eine physiologische Ladung der "Na-K-Batterie".

Morphologische Basiseinheit der Kontraktion im quergestreiften Muskelgewebe ist das Sarkomer. Verkürzung entspricht einem Gleitvorgang zwischen Aktinfilamenten und Myosinfilamenten. Hierbei ziehen aus "heavy-meromyosin" bestehende Brückenteile der Myosinfilamente durch Interaktion mit spezifischen Rezeptororten an den Aktinfilamenten diese von beiden Seiten zur Mitte des Sarkomers hin und bewirken damit seine Verkürzung.

Im nicht erregten Zustand sind die genannten Rezeptororte an den Aktinfilamenten durch einen Proteinkomplex aus Troponin und Tropomyosin blokkiert. Zur Auslösung eines Kontraktionsvorganges bedarf es der Vermittlung durch Kalziumionen, die bei Eintreffen des elektrischen Stimulus aus dem Extrazellulärraum über das transversale Tubulussystem in die Zelle und aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ausgeschüttet werden. Nach Bindung von Kalzium an Troponin gibt der Troponin-Tropomyosin-Kalziumkomplex den spezifischen Aktin-Myosininteraktionsort frei, und es kommt unter Energieverbrauch zum Filamentgleiten (H. E. Huxley). Man spricht deswegen von einer Dere-

pressor-Wirkung des Kalziumions im Rahmen der elektromechanischen Kopplung.

Dem hohen Energiebedarf des daueraktiven Herzmuskels entspricht die große Anzahl an Mitochondien im Sarkoplasma. Die Kalziumrückbindung vom Troponin-Tropomyosinkomplex ist ein aktiver, enzymatisch gesteuerter Prozeß, in den das sarkoplasmatische Retikulum und möglicherweise die Mitochondrien involviert sind. Er leitet die Relaxation ein.

Für jedes Sarkomer gibt es - den kontraktilen Zustand als konstant vorausgesetzt - eine in Hinsicht auf die Kraftentfaltung optimale Ausgangslänge, bei der die Aktin-Aktin-Überlappung gerade nicht mehr gegeben ist und damit die Anzahl der möglichen Aktin-Myosininteraktionsorte maximal ist. Dies ist das morphologische Korrelat zum Frank-Starling-Gesetz für den Ganzventrikel, wonach bei Steigerung des Preloads, i.e. Zunahme der Faserausgangsdehnung durch Zunahme des enddiastolischen Volumens, bis zu einem Grenzwert eine Steigerung des Schlagvolumens resultiert.

Die Begriffe "Kontraktilität" bzw. "Kontraktiler Zustand" charakterisieren die Intensität der Kraftentwicklung im Verlauf der energieabhängigen Prozesse, die sich beim Filamentgleiten an jedem einzelnen der Aktin-Myosininteraktionsorte abspielen.

Die Funktion des kontraktilen Apparates ist nicht nur an das Intaktsein zugrundeliegender morphologischer Strukturen und an einen in Homöostase befindlichen Elektrolythaushalt gebunden. Der nervale Anschluß an das sympathische

und parasympathische Nervensystem erlaubt eine zentrale Modulation verschiedener Funktionsparameter. Weiterhin haben humorale Faktoren, wie z.B. die Wirkspiegel von Schilddrüsenhormon, Cortisol und Noradrenalin (z.B. bei Phäochromozytom) Einfluß auf das Myokard.

Der Versuch einer Synopse - wie oben getätigt - erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die zunehmende Erforschung der Komplexität der lebendigen Wirklichkeit erfordert immer wieder die Korrektur modellhafter Vorstellungen. So ist beispielshalber die Situation bei den kontraktilen Proteinen weitaus komplexer, als es in der "sliding filament theory" zum Ausdruck kommt (77).

Die isolierte Betrachtung der Leistungsfähigkeit des Ganzventrikels muß allgemeine, determinierende Prinzipien beachten. Mit Blick auf die diastolische Druck-Volumenbeziehung können folgende determinierende Faktoren genannt werden (25, 29, 33, 34, 53, 56, 57, 68):

A) Eigenschaften der Ventrikelwand

1. Geometrische Gegebenheiten
   a) Ventrikelradius
   b) Wanddicke
   c) Variable Werte für a) und b) bei asymmetrischen, inhomogen gebauten Hohlkörpern

2. Elastizität des Gewebes
   a) morphologisch: Fasertextur, bindegewebige Narben, Fetteinlagerung;

Destruktion kontraktiler Elemente (Fasergleiten, Dehiszenz der Glanzstreifen, elektronenoptische Zeichen)

b) "funktionell": Kontraktionsrückstände; Kontraktur; Ödem; viskoelastische Eigenschaften; "Gartenschlaucheffekt" gemäß Füllungszustand des koronaren Strombetts

B) Extraventrikuläre Faktoren

1. Summe der Umgebungsdrucke (Atmung), meßbar als intraperikardialer Druck
2. Perikard
3. Füllungszustand des Nachbarventrikels.

Die systolische Myokardleistung, die Geschwindigkeit und das Ausmaß der muskulären Verkürzung werden im Wesentlichen durch drei Hauptdeterminanten bestimmt:

1. Vorlast (Preload),
2. Nachlast (Afterload),
3. Kontraktilität.

Sie seien in Kürze erläutert.

Preload meint die diastolische Aufladung des Ventrikels mit dem zu befördernden Blutvolumen. Hierdurch werden die enddiastolische Vordehnung der Einzelfasern und damit der Arbeitspunkt auf der Frank-Starling-Kurve bestimmt. Determinanten der diastolischen Ventrikelfüllung sind: Gesamtblutvolumen; Verteilung des Gesamtblutvolumens im Organismus aufgrund der Körperhaltung, der Drucke im Thorax und zwischen den Perikardblättern, des Venentonus, des Funktionszustandes der Muskelpumpe; Vorhofaktion; Zustand der Segelklappe;

Ventrikelcompliance.

Afterload meint die Summe der Widerstände, welche die Auswurfleistung des Ventrikels limitieren. Aus muskelphysiologischer Sicht ist die systolische Wandspannung als Maß der Nachlast zu betrachten. Sie verhält sich nach dem Laplace'schen Gesetz proportional zum Druck und indirekt proportional zur Wanddicke; danach kann der enddiastolische Aortendruck als grobes Maß der Nachlast gelten.

Kontraktilität oder Inotropie meint ein bestimmtes Niveau der Kraftentfaltung bei der Aktin-Myosininteraktion, unabhängig von der Vor-Last oder Nach-Last des Ventrikels bzw. der Einzelfaser. Sie ist über das sympathische Nervensystem sowie durch humorale und pharmakologische Einflüsse steuerbar.

4.1.4 Versuchsablauf und Verarbeitung der Meßergebnisse

4.1.4.1 Allgemeines

In welchem Ausmaß präoperative Einwirkungen, vom Entfernen aus der gewohnten Umgebung bis zur Applikation der intraperitonealen Injektion von Urethan, zu einer sympathikotonen Reaktion mit adrenalininduzierter Tachykardie und Inotropiesteigerung führten, ist nicht kalkulierbar. Ebenso kann über die Veränderung der Herz-Kreislaufsituation durch die Operation selbst nur spekuliert werden.

Aus diesen Gründen, sowie wegen der bei Tachykardie von mehr als 250 Aktionen/min. zu erwartenden Kontraktionsrückstände wurde eine Normierung

und Verlangsamung der Herzfrequenz durch Vagusreizung angestrebt (siehe Abschnitt 2.2.3). Nach Sieber (1973; 8o) ruft Vagusstimulierung bei der Ratte im Gegensatz zu anderen Tierspezies keine Änderung des kontraktilen Zustandes hervor. Ullrich et al. (9o), die das Druck-Volumendiagramm des Warmblüterherzens am Beispiel des Hundes studierten, sahen keine negativ inotrope Wirkung des Vagus auf den linken Ventrikel.

Die in Betracht zu ziehenden humoralen und zentralnervösen Reaktionen dürfen bei der Standardisierung des Verfahrens für alle Versuchstiere als in der Größenordnung gleich angenommen werden.

4.1.4.2 Diastolische Druck-Volumenbeziehungen

Diastolische Minimakurve und systolische Maximakurve bilden im Druck-Volumendiagramm die Rahmenbedingungen für die Ventrikelarbeit. Die Fläche zwischen beiden Kurven ermöglicht eine Abschätzung der Arbeitskapazität des Ganzventrikels. Die Zuordnung von enddiastolischem Druck zu enddiastolischem Volumen ist intravital durch direkte Messung nicht möglich. Indirekte Methoden der Volumenbestimmung bieten sich bei dem hier gewählten Tiermodell nicht an.

Für die Messung von Ruhe-Dehnungskurven sind mehrere Wege beschrieben worden. Ullrich und Mitarbeiter (1954; 9o) eröffenten prämortal den rechten Ventrikel und entleerten den isovolumetrisch schlagenden Ventrikel fraktoniert, wobei sie nach jedem Entleerungsschritt den Druck maßen. Kissling und Gack (197o; 44) und Gassenmaier (22) ligierten

nach Eröffnung des rechten Ventrikels den linken Ventrikel an der Vorhof-Kammergrenze, erzielten durch Injektion eines Barbiturat-Kochsalzgemisches einen diastolischen Stillstand und registrierten dann ebenfalls durch fraktionierte Entleerung die diastolische Druck-Volumenbeziehung.

Wenn auch die meisten Autoren bei diesem Verfahren eine Beeinflussung des Muskeltonus durch Barbiturat nicht beobachten konnten und Gassenmaier (1976) mit beiden genannten Verfahren identische Ergebnisse erzielte, kann doch eine Interaktion des Pharmakons mit dem kontraktilen Apparat nicht ausgeschlossen, bzw. deren Art und Richtung nicht quantifiziert werden.

Daher wurde das in Abschnitt 2.2.3 skizzierte Verfahren gewählt: Eröffnen des rechten Ventrikels in situ, Ligatur der Aorta ascendens, möglichst ventrikelferne Ligatur der Vorhof-Kammergrenze des linken Ventrikels, Injektion von o,4 ml heparinisierter, physiologischer Kochsalzlösung, fraktionierte Entleerung.

Auch dieses methodische Vorgehen beinhaltet Probleme. Einer möglichen Einflußnahme des rechtsventrikulären Füllungszustandes wurde durch Eröffnung des rechten Ventrikels vorbeugend entgegengewirkt.

Die Vorhof-Kammerligatur wurde zwar möglichst ventrikelfern plaziert, dennoch sind in geringem Maße falsch hohe Druckwerte für ein gegebenes Volumen anzunehmen. Das reproduzierbare technische Vorgehen eines Untersuchers gewährleistet auch hier die Standardisierung eines kleinen systematischen Fehlers.

Die primäre Problematik aber lag in der Frage nach einer möglichen, durch Ischämie bedingten

Linksverschiebung der Ruhe-Dehnungskurve. Daß ein infarzierter, bindegewebig vernarbter Ventrikelbezirk zu einer herabgesetzten Compliance des Gesamtventrikels führt, hierfür gibt es in der Literatur eine Fülle experimenteller Belege. Glantz und Parmley bereichten über solche Studien (1978; 25).

Die gleichen Autoren weisen darauf hin, daß in frühen Stadien nach akuter Ischämie die diastolische Compliance des linken Ventrikels nicht verändert sei. Sie führen unter anderem Untersuchungsergebnisse von Templeton et al. an, die am isovolumetrisch schlagenden Hundeherzen durch Ligatur des Ramus interventrikularis anterior eine lokale Ischämie erzeugten und nach einer Stunde keine Verschiebung der Ruhe-Dehnungskurve fanden (88).

Palacious et al. (1976; 65) registrierten nach zweistündiger, akuter Globalischämie des isolierten Hundeherzens die Konstanz der enddiastolischen Druck-Volumenbeziehungen.

Hiermit kontrastieren die Berichte von Grossmann und Barry (198o; 29), die während eines experimentell ausgelösten Angina pectoris-Anfalles eine Linksverschiebung der Ruhe-Dehnungskurve nachweisen konnten.

Die durch Ischämie induzierten Veränderungen sind je nach Dauer und Ausmaß der Ischämie graduell unterschiedlich und reichen von Relaxationsstörungen über Erhöhung des diastolischen Tonus bis zum "stone heart" (Katz; 42), der Myokardkontraktur.

Als mögliches, gemeinsames pathogenes Prinzip wird die Kalziumüberflutung der Myokardzelle infolge ATP-Verarmung diskutiert. Die durch relati-

ven Energiemangel insuffiziente aktive Kalziumrückbindung vom Troponin-Tropomyosinkomplex führe zu Relaxationsstörungen durch Fortdauer von Akin-Myosininteraktionen in der Diastole (Erhöhung des diastolischen Tonus), schließlich zur Kontraktur durch Fortfall des "Weichmacher-Effekts" des ATP's.

Apstein und Mitarbeiter (6, 7) fanden unter globaler Ischämie am linken Rattenventrikel nach zwei Minuten nur geringfügige Relaxationsstörungen, i.e. einen praktisch unveränderten diastolischen Tonus, wohl aber eine deutliche Reduktion des isovolumetrisch entwickelten Spitzendruckes. Durch pharmakologische Blockade der Glykolyse mit jodiertem Azetat konnten sie schon nach 3o Sekunden eine deutliche Abnahme der Compliance erzeugen (7).

Die vorliegenden experimentellen Befunde über die Auswirkung einer akuten Ischämie auf die Ventrikelcompliance sind uneinheitlich. Für die vorliegende Studie muß angesichts der globalen Ischämie und aufgrund eigener Beobachtungen eine Beeinflussung der Ruhe-Dehnungskurve mit dem Faktor Zeit nach einem freien Intervall angenommen werden. In Voruntersuchungen wurde nach einem Zeitraum von durchschnittlich zehn Minuten eine Versteilerung der Ruhe-Dehnungskurve gemessen. In Einzelfällen wurde nach fünfzehn Minuten ein "stone heart" beobachtet.

Mit Blick auf die Ergebnisse von Apstein et al. (siehe oben) wurde daher der Meßzeitraum möglichst kurz gehalten. Im Apstein's Experimenten änderte sich die diastolische Compliance isovolumetrisch schlagender, also relativ mehr Energie beanspruchender, ischämischer Rattenventrikel innerhalb von zwei Minuten nicht. Man darf daher

postulieren, daß dieser Zeitraum für den sich isotonisch kontrahierenden Ventrikel (Ausblutung aus dem rechten Ventrikel) deutlich länger anzusetzen ist.

4.1.4.3 Systolische Druck-Volumenbeziehungen

Die Einschränkungen zur Formulierung "isovolumetrische" Kontraktion sind im Abschnitt 2.2.3 benannt: Voraussetzung eines kompletten Schlusses der Mitralklappe; Perfusion des koronaren Strombettes.

Daß der Füllungszustand des koronaren Strombettes gemäß der Formel vom "Gartenschlaucheffekt" (Lochner et al.; 5o) die linksventrikuläre Compliance beeinflußt, wurde experimentell mehrfach belegt (28, 59).

Nach Morgenstern et al. (1973; 59) bestimmt der Koronarperfusionsdruck den Volumenanteil des Koronarblutes an der Ventrikelwand, die geometrischen Abmessungen des Ventrikels und konsequenterweise die Ventrikelelastizität. Eine nennenswerte Einflußnahme dieses Faktors darf für die isovolumetrischen Registrierungen angenommen werden, da hier im rechten Kurvenbereich absolut hohe und über den gesamten Kurvenbereich eine große Varianz der Koronarperfusionsdrucke vorlagen. Theoretisch ist dieser Faktor auch für die Ruhe-Dehnungskurve in Betracht zu ziehen. Eine Normierung der Compliance-Determinante Koronarperfusionsdruck war bei der beschriebenen Methodik nicht möglich.

Um eine mögliche Beeinflussung des intraventrikulären Druckes durch die Atemphase zu verhindern, wurde während der isovolumetrischen Registrie-

rungen die künstliche Beatmung abgeschaltet (siehe Abschnitt 2.2.3).

Somit gelten die im vorherigen Abschnitt gemachten, prinzipiellen theoretischen Erwägungen über Ischämiefolgen auch für eventuelle Auswirkungen einer Hypoxämie auf die isovolumetrische Maximakurve. Die Registrierperioden wurden daher bewußt kurz gewählt. Bei einer Herzfrequenz von 16o Schlägen pro Minute entspricht 2o isovolumetrischen Aktionen eine Zeit von 8 Sekunden. Zwischen den Meßphasen wurden dreiminütige Pausen eingehalten. Mit diesem Vorgehen ergaben sich typische, reproduzierbare systolische Maximakurven. Falsch niedrige systolische Spitzendrucke durften im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersucher und gemäß eigenen Voruntersuchungen mit Beatmung nicht angenommen werden.

4.1.4.4 Das geometrische Problem bei der Betrachtung von Längen-Spannungsbeziehungen

Die Berechnung der Wandspannung hat ein besonderes Interesse dadurch, daß die Belastung der Ventrikelwand, das ist letztendlich ihr Sauerstoffbedarf, direkt von der Wandspannung und ihrem zeitlichen Verlauf abhängt (74). In die Berechnung gehen geometrische Parameter des Ventrikels wie seine Form (und deren Änderung während der Kontraktion), seine (Teil-) Radien, die Wanddicke und der intrakavitäre Druck ein.

Alle in der Literatur beschriebenen mathematischen Formeln zur Berechnung der Wandspannung

versuchen eine Annäherung an die komplexe Morphologie und Physiologie. Die meisten von ihnen machen folgende, vereinfachende Voraussetzungen: Die Form des Ventrikels sei eine Kugel. Die Wanddicke sei in allen Regionen konstant. Die stoffliche Qualität des Gewebes sei homogen. Das Gewebe sei inkompressibel.

T.F. Moriarty (60) hat in einer jüngeren Studie die Validität von fünf mathematischen Modellen überprüft. Trotz der sich aus obigem ergebenden Einschränkungen sind sinnvolle, vergleichbare Aussagen möglich, wenn einige Kriterien beachtet werden. So ist das Gesetz von Laplace wegen des inhärenten Postulats nach einer dünnen Wandung eines Hohlkörpers auf den Ventrikel nur unter diesem Vorbehalt anwendbar.

Die in dieser Studie verwendeten Formeln nach Sandler und Dodge (74) und Falsetti (18) beachten die relative Dickwandigkeit des Ventrikels, erlauben aber auch nur die Angabe von Durchschnittsspannungen.

Inzwischen liegen komplexere Berechnungsverfahren vor (23, 41), die, von einem elliptoiden Rotationskörper ausgehend, cineangiographisch gewonnene Diameter verwenden.

4.1.4.5 Kenngrößen der Kontraktilität

Kontraktilität im Sinne der Definition des Abschnitts 4.1.3 ist die dem Muskel selbst innewohnende Potenz der Kraftentfaltung und Verkürzungsfähigkeit, kennzeichnet also die Basis-Determinante der Arbeitskapazität eines Ganzventrikels. Dessen effektive Arbeit in vivo wird aber auch durch eine ganze Reihe anderer Faktoren bestimmt (siehe Abschnitt 4.1.3),

von denen noch einmal die Begriffe Vorlast (Preload) und Nachlast (Afterload) genannt seien.

Das Interesse, die Kontraktilität eines Ventrikels mit einer einzigen Maßzahl treffend zu charakterisieren und damit unabhängig von muskelexternen Bedingungen einen interindividuellen Leistungsvergleich durchzuführen, ist verständlicherweise groß und hat in der Literatur zu der Entwicklung einer Fülle sogenannter Kontraktilitätsindizes geführt (14, 52, 53, 67, 81, 82, 83). Ein wesentliches, allerdings heftig diskutiertes Konzept ist das im Abschnitt 2.4.4 vorgestellte Modell der Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung, bei dem nach Sonnenblick (81, 82) die fiktive, maximale Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements (V max.) bei Null-Last ein ideales Kontraktilitätsmaß darstellen soll. Der wesentliche Einwand gegen das V max.-Konzept ergibt sich jedoch durch die Beobachtung, daß sich gerade bei chronischen Myokardveränderungen die lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit einerseits und die isometrische Maximalspannung andererseits in unterschiedlicher Richtung verändern können; im Lichte dieser Untersuchungsergebnisse liefert V max. kein ausreichendes Maß der myocardialen Leistungsfähigkeit.

Eine ausführliche Kritik dieses Konzeptes findet sich bei Raff et al. (67). Er prüft empirisch an Hunden das Verhalten von V max. unter Zugrundelegung mehrerer Muskelmodelle und kommt zu dem Ergebnis, daß in jedem Falle eine Vordehnungsabhängigkeit vorliegt. Insgesamt sehen Raff et al. keinen wesentlichen Vorteil in der Verwendung von V max. und V_{PM} als Kontraktilitätsparameter verglichen mit dp/dt max. und dp/dt bei definiertem isovolumetrischem Druck.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Morphologie und Histologie

Das durchschnittliche Körpergewicht der Alkoholratten am Untersuchungstag lag um 9,8 % unter dem der Kontrolltiere, während das durchschnittliche feuchte Herzgewicht nur um - 6,5 % differierte, was einer Zunahme des relativen Herzgewichts entspricht.

Diese Ergebnisse korrelieren gut mit den von Morvai et al. (61) unter ähnlichen Bedingungen an Ratten gefundenen Werten. Die genannte Studie wurde bei relativ höherem Alter der Untersuchungstiere begonnen (Startgewicht 2oo bis 22o g gegenüber 15o g in der vorliegenden Arbeit). Bei ähnlichen täglichen Äthanoldosen fanden Morvai et al. nach drei Monaten ein um 17 % geringeres Gesamtkörpergewicht und ein um 6,7 % geringeres Herzgewicht für die Äthanolratten. Lichtmikroskopisch (HE, Azan, PAS, Sudan) sahen diese Untersucher keine Veränderungen am Myokard.

Maines und Aldinger (51) ermittelten bei Ratten, denen sie 25%-igen Äthylalkohol ad libitum anboten, eine signifikant verlangsamte Gewichtsentwicklung nicht nur im Vergleich zu Kontrolltieren mit unbeschränktem Kalorienangebot, sondern auch im Vergleich zu Tieren mit kontrollierter, äquikalorischer Ernährung.

Eine graduierte Äthanolbelastung mehrerer Rattenkollektive mit 5%-igem, lo%-igem und 25%-igem Äthanol ad lib. wurde von Segel et al. (78) vorgenommen. Orientiert an dem von Warner (1962)

definierten täglichen Mindestbedarf von Ratten an Grundnahrungsstoffen und Vitaminen war die orale, tägliche Nahrungsaufnahme für alle Untersuchungsgruppen ausreichend. Segel et al. fanden erst bei der 25%-Äthanolgruppe eine signifikante Reduktion des durchschnittlichen Körpergewichts und eine Zunahme des relativen Herzgewichts.

Alexander und Mitarbeiter (1977; 4, 5) ließen Mäuse über einen Zeitraum von 25 Wochen eine 1o%-ige Lösung von Äthanol ad lib. trinken. Sie beobachteten bei den Alkoholmäusen eine signifikant geringere Zunahme des Körpergewichts, aber absolut höhere Herzgewichte im Vergleich zu den Kontrolltieren. Burch et al. (15) konnten an Mäusen durch chronische Äthanolexposition keine Kardiomegalie erzeugen.

Erwachsene Hunde erhielten von Regan und Mitarbeitern (7o) zwischen 1o und 22 Monate lang 36 % ihrer Tageskalorienmenge in Form von Äthanol zugeführt. Dies entspricht einer durchschnittlichen Menge von 3,11 $\pm$ o,24 g/kg Körpergewicht/Tag, also nur einem Viertel der in dieser Studie verabreichten gewichtsbezogenen Tagesdosis. Bei diesem Experiment ergab sich keine Differenz der Körpergewichte.

Die Übersicht über diese zum Teil divergierenden Befunde weist auf, daß die Mehrzahl der Untersucher in Abhängigkeit vom gewählten Tiermodell, der gewichtsbezogenen Äthanoltagesdosis und der Dauer des Versuches ein signifikant niedrigeres Körpergewicht und in Abhängigkeit hiervon ein relativ höheres Herzgewicht bei den Alkoholtieren findet. Zwei Untersuchungsgruppen (4, 71) berichten über dilatierte, makroskopisch und mikrosko-

pisch im Sinne einer kongestiven Kardiomyopathie veränderte Herzen. Eine Würdigung der Problematik muß die Erwägungen aus Abschnitt 4.1.1 einbeziehen.

Rossi (71) hat die alte Frage nach den ausschließlich ernährungsbedingten morphologischen und physiologischen Veränderungen wieder gestellt und betont. Er sieht im Verlauf von 16 Wochen bei heranwachsenden Ratten, deren Gesamtkalorienaufnahme zu 34,9 % durch Äthanol erfolgt, bei denen aber für jedes Einzeltier mit großem Sicherheitsbereich die Aufnahme der von Warner (1962) geforderten täglichen Mindestmengen an essentiellen Nahrungsstoffen gewährleistet ist, keine Differenz in den Körper- und Herzgewichten im Vergleich zu den Kontrolltieren. Die von Warner geforderten Mindestmengen an Vitaminen und lipotropen Substanzen waren in der verabreichten Tagesration um das Vier- bzw. Zehnfache vermehrt enthalten.

Rossi's Ergebnis wirft die Frage auf, ob die in kontrollierten Studien verabreichten äquikalorischen, "adäquaten" Diäten tatsächlich äquivalent sind, mit anderen Worten, ob in Verbindung mit Äthanol eine adäquate intestinale Resorption der an sich ausgewogenen Nahrung erfolgt.

Biochemische Studien belegen, daß die intestinale Resorption in Anwesenheit von Äthanol verändert ist. Hoyumpa et al. (36) zeigten am Rattendünndarm, daß die Resorption von Thiamin in Abhängigkeit von der Äthanolkonzentration im Darmlumen vermindert ist. Frank und Baker (21) fütterten Ratten mehrere sogenannter ausgewogener Diäten unter Zufügen von Äthanol (36 % der

Gesamtkalorienmenge) und prüften dann die Konzentrationen verschiedener Vitamine im Serum und in der Leber. Je nach verabreichter Diät waren unterschiedliche Interaktionen nachzuweisen. Eine bei Experimenten übliche Flüssigdiät führte bei Zusatz von Äthanol zu signifikant niedrigeren Blutspiegeln von Vitamin B 1, Vitamin B 12 und Folaten, gemessen nach einer Alkoholexposition von 28 Tagen.

Diese Experimente geben einen Hinweis dafür, daß bei chronischer Äthanolingestion und bei akuter Aufnahme intermittierend die intestinalen Resorptionsbedingungen für verschiedene Nahrungsbestandteile in unterschiedlicher Weise modifiziert sein könnten. Primär adäquate Diäten wären dann wegen mangelnder Resorption inadäquat.

Andererseits hat eine Fülle weiterer Arbeiten gezeigt, daß Äthanol auf mannigfache Weise in das Stoffwechselgeschehen eingreift (siehe folgender Abschnitt). Eine Depression mitochondrialer Energiegewinnung ist mehrfach belegt (64, 75, 78). Schreiber et al. (76) wiesen beim Meerschweinchen eine Hemmung der mikrosomalen Proteinsynthese nach. In der Synopse ergibt sich, daß durch Äthanol bzw. seinen Metaboliten Azetaldehyd per se die Hemmung anaboler Stoffwechselvorgänge initiiert werden kann.

Wenn man dieses Faktum einbezieht, wird die Diskussion unterschiedlichen Wachstumsverhaltens bzw. divergierender Körper- und Organgewichte noch schwieriger.

Theoretisch sind dann auch bei Resorption adäquater Substratmengen differierende Ge-

wichtsentwicklungen denkbar, falls Wirkspiegel von Äthanol bzw. Azetaldehyd erreicht werden, die zu einer Umschaltung biochemischer Prozesse im Sinne eines Netto-Katabolismus genügen.

Für die vorliegende Arbeit kann der Anteil nutritiver bzw. alkoholtoxischer Wirkungen auf die Gewichtsentwicklung nicht quantifiziert werden. Eine Interaktion beider Faktoren muß als wahrscheinlich gelten. Da nach Porta und Hartcroft (197o: 66) die Leber auf eine wie auch immer geartete Mangelernährung sensibel reagiert und sich die Lebern der Äthanolratten lichtmikroskopisch weitgehend unauffällig zeigten, kann unter diesem Gesichtspunkt der Faktor Mangelernährung nicht als der maßgebliche angesehen werden.

4.2.2 Ultrastruktur und Biochemie

Durch Äthanol evozierte ultrastrukturelle und biochemische Veränderungen sind nicht Thema der vorliegenden Untersuchung und werden daher nur insofern behandelt, als sie eine Abschätzung der Sensitivität der hier verwendeten Untersuchungsmethoden erlauben.

Sowohl über Modifikationen der Ultrastruktur (5, 15, 26, 45, 46, 48, 69, 72, 78) als auch biochemischer Prozesse (4, 1o, 16, 19, 26, 39, 48, 63, 64, 7o, 71, 72, 75, 76, 78, 87, 91, 94) liegt eine Fülle von Beobachtungsmitteilungen vor.

Nach akuter Äthanolapplikation beim Versuchstier und beim Menschen elektronenoptisch beobachtete Veränderungen waren unspezifisch und rever-

sibel (45, 46). Schwellung der Mitochondrien, Schwellung des sarkoplasmatischen Retikulums, Desorganisation der Myofibrillen, Verbreiterung des Interzellularspaltes und Ablagerung von Fettkügelchen und elektronendichten Partikelchen entsprechen Strukturwandlungen, die auch im Gefolge von Ischämie oder Störungen der normalen Konzentrationen von Kalium- und Magnesiumionen gesehen werden. Im Akut-Experiment wie im Langzeitversuch wurden keine äthanolspezifischen ultrastrukturellen Läsionen gefunden.

Eine knappe Übersicht über Ergebnisse von in vitro-Versuchen zur Beeinflussung von Stoffwechselprozessen durch Äthanol soll gegeben werden:

Aktivitätsverlust wichtiger mitochondrialer Enzyme, Hemmung der oxydativen Phosphorylierung mit Absinken des P/O-Quotienten (4, 19, 64, 72, 75, 78);

dosisabhängige Hemmung der Na-K-aktivierbaren Membran-ATP-ase (72, 94);

Hemmung der mikrosomalen Proteinsynthese (72, 76);

Hemmung der Fettsäureoxydation (72) und Erhöhung des myokardialen Triglyceridgehaltes bei erhöhtem NADH/NAD-Quotienten (4, 7o, 72);

Verringerung des intrazellulären Kalziumgehaltes und Verminderung der Kalziumaufnahme und Kalziumbindung des sarkoplasmatischen Retikulums (1o, 19, 72, 75, 87);

Hemmung der Aktin-Myosininteraktion in vitro (72);

Erhöhung der myokardialen Katecholaminkonzentration (71).

Einige Untersuchungsgruppen haben mehrere der Experimentierebenen Histologie, Ultrastruktur, Stoffwechsel und Hämodynamik im gleichen Experiment beleuchtet. Diese Arbeiten erlauben einen Blick auf die Sensitivität der Methoden.

Burch et al. (15) gaben jungen Mäusen für einen Zeitraum zwischen 4 und lo Wochen verschiedene alkoholische Getränke oral und sahen makroskopisch und lichtmikroskopisch weitgehend unauffällige Herzen, während elektronenoptisch die weiter oben beschriebenen, unspezifischen Veränderungen schon deutlich ausgeprägt waren.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Rubin et al. (72) bei der Untersuchung der Skelettmuskulatur freiwilliger Nichtalkoholiker nach einer Äthanolexpositionszeit von einem Monat.

Mäuse mit einem Äthanolanteil an der Gesamtkalorienmenge von 36 % (Alexander et al.; 4, 5) wiesen nach 25 Wochen makroskopisch eine Kardiomegalie, lichtmikroskopisch und biochemisch eine Myokardverfettung, biochemisch eine reduzierte mitochondriale Atmung und elektronenoptisch in Wesentlichen die beschriebenen unspezifischen Veränderungen auf.

Sarma et al. (75) gaben Hunden für 29 Monate täglich 4oo ml einer 25%-igen Äthanollösung. Die Hämodynamik in vivo, gemessen als auxotonischer Druck P und dp/dt max., war gegenüber Kontrollen auch nach Angiotensin-Belastung unverändert. Am glycerinisierten Papillarmuskel in vitro zeigten sich P_o, t_o und dp/dt max. ebenfalls unbeeinflußt, während V max. bei den Alkoholtieren signifikant reduziert war. Gleichzeitig waren mitochondriale Stoffwechselprozesse gestört, die intrazelluläre Kalziumkonzentration

und die Kalziumbindungskapazität des sarkoplasmatischen Retikulums verringert.

In Segel's (Segel et al.; 78) Studie an Ratten mit graduierter Äthanolbelastung waren ultrastrukturelle Veränderungen Frühsymptome, eine Kontraktilitätsminderung, gesehen am Streifenpräparat von Papillarmuskel, trat auf, bevor eine signifikant niedrigere Aktivität der myofibrillären ATP-ase nachgewiesen werden konnte.

Zusammenfassend erscheint die Elektronenmikroskopie als die Methode mit der größten Sensitivität. Lichtmikroskopische Veränderungen sind erst in späteren Stadien zu erwarten. Deutliche Störungen der Ultrastruktur scheinen vorliegen zu können, ohne daß die Myokardfunktion meßbar beeinträchtigt ist.

4.2.3 Hämodynamik und Ventrikelfunktion

Komplette Druck-Volumendiagramme bei Äthanol-Langzeitexposition der Ratte liegen unseres Wissens bisher nicht vor.

Die Abbildungen 3 und 4 stellen eine signifikante Linksverschiebung der diastolischen Minimakurve der Alkoholratten dar, während die Kurven der isovolumetrischen Maxima im Wesentlichen deckungsgleich verlaufen.

Wie im Abschnitt 4.1.3 ausgeführt, wird die Kurvenlage in der Druck-Volumenbeziehung durch eine Fülle von Variablen bestimmt. Die nahezu parallele Linksverschiebung der Ruhe-Dehnungskurve läßt daher keinen direkten Rückschluß auf eine verursachende Variable zu, es sei denn, alle anderen Variablen wären konstant.

Um die interindividuelle Vergleichbarkeit zu erhöhen, werden von vielen Autoren Quotienten gebildet und als sogenannte "normalisierte" Werte aufgetragen. Hierbei erscheint im Nenner z.B. der bei gleichen enddiastolischen Volumina unterschiedliche äußere Ventrikelumfang, und die Volumenwerte werden hinsichtlich dieser Variablen als "normalisiert" bezeichnet.

Bei den hier beschriebenen Experimenten ist evident, daß die kleineren Ventrikel der Äthanolratten schon aufgrund der geometrischen Differenz eine Linksverschiebung der Ruhe-Dehnungskurve erwarten lassen. Unter Bezugnahme auf die unterschiedlichen Körpergewichte ist diese signifikante Linksverschiebung nicht mehr nachweisbar.

Eine weitere Möglichkeit der Volumennormung ist in Abb. 6 dargestellt. Bei Ineinanderprojezieren der P = O-Punkte der Minimakurven resultiert eine signifikante Rechtsverlagerung der isovolumetrischen Maximakurve der Äthanoltiere. Die Fläche zwischen der Maxima- und Minimakurve ist für die Äthanolratten kleiner; dies entspricht formal einer Verringerung der Arbeitskapazität.

Frühere eigene Experimente mit Ratten, die ein 10%-iges Äthanolgemisch für 5 Monate ad lib. tranken, hatten eine synchrone Linksverschiebung der Maxima- und Minimakurve und damit eine unveränderte Arbeitskapazität ergeben.

Untersuchungen von Maines und Aldinger (51) geben ein Indiz dafür, daß man die etwas geringere isovolumetrische Druckentwicklung der Äthanolratten nicht als direkte Folge der Alkoholeinwirkung interpretieren muß. Diese Autoren zeigten an heranwachsenden Kontrollratten, daß mit zunehmendem Alter und entsprechend höherem

Körper- und Herzgewicht größere isovolumetrische Spannungswerte gemessen werden können. Demnach wäre die etwas flacher verlaufende isovolumetrische Maximakurve bei dem hier beschriebenen Experiment lediglich Ausdruck der physiologischerweise geringeren Kraftentfaltung der kleineren Ventrikel, also ausschließlich Folge der geänderten Geometrie.

Für eine solche Sicht sprechen auch die Verhältnisse am Optimum der Druck-Volumenbeziehungen (Tab. 2). Die Kontrollratten erreichen zwar einen geringfügig höheren systolischen Maximaldruck bei niedrigerem enddiastolischem Druck, ein signifikanter Unterschied besteht aber für die Maßwerte nicht. Für die Äthanolratten errechnen sich sogar etwas größere Werte für dp/dt max. und kleinere für dp/dt min., ohne daß statistische Signifikanz vorläge.

Das Transferieren der Druck-Volumenbeziehungen in Längen-Spannungsbeziehungen läßt prinzipiell keine anderen als die durch unterschiedliche Geometrie ableitbaren Kurvenverschiebungen erkennen (Abb. 7 bis 11).

Die Linksverschiebung der Ruhe-Dehnungskurve der Alkoholratten bleibt erhalten, bei gleichem diastolischem Ventrikelumfang resultiert aber eine höhere systolische Wandspannung (Abb. 7). Die Aussagen der Diagramme in den Abb. 5, 8 und 11 entsprechen sich. Bei gleichem enddiastolischem Druck sind die isovolumetrischen Drucke und Wandspannungen für die Kontrolltiere höher, ebenso ergeben sich in Bezug auf die enddiastolische Spannung höhere systolische Wandspannungen für die Kontrollen.

Gleichem enddiastolischem Ventrikelinnenvolumen entsprechen ein höherer Druck und eine größere

Wandspannung für die Äthanoltiere (Abb. 3, 4, 9). Würde man ein gleiches Herzzeitvolumen und bei ähnlichen Frequenzen gleiche Schlagvolumina für beide Untersuchungsgruppen voraussetzen, so dürfte man von einer höheren diastolischen Wandbelastung bei den Alkoholratten sprechen. Es ist jedoch mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß dem kleineren Organismus der Äthanolratten ein kleineres Herzzeitvolumen entspricht und daß der Arbeitspunkt für die auxotonischen Kontraktionen in vivo weiter links auf der Ruhe-Dehnungskurve angesetzt werden kann. Somit könnte man ähnliche diastolische Wandbelastungen für beide Kollektive postulieren.

Für unveränderte passive Wandeigenschaften spricht auch das Verhalten der statischen Steifheit. In Abhängigkeit vom mittleren Umfang (Abb. 12) zeigt sich die geometrisch bedingte Linksverschiebung, während die Steigung der Kurve im Vergleich zu den Kontrolltieren nahezu identisch ist. Bei Bezug auf die enddiastolische Spannung, also wahrscheinlich gleiche Sarkomerenlängen, ergibt sich kein Unterschied für die statische Steifheit (Abb. 13).

Um Aussagen über die Kontraktilität und damit dem wichtigsten, weil muskelinhärenten Parameter der Leistungsfähigkeit des Ganzventrikels zu machen, ist es nach dem in Abschnitt 4.1.3.5 Gesagten vorteilhaft, mehrere Kenngrößen in der Synopse zu beurteilen.

Die Verhältnisse am Optimum der Druck-Volumenbeziehungen sind weiter oben geschildert. Die exakte zeitliche Analyse der isovolumetrischen Mechanogramme (Tab. 3) kann keinen signifikanten

Unterschied für einen der gemessenen Parameter aufweisen. Insbesondere gilt dies für dp/dt max., dp/dt min. und dp/dt bei definiertem Druck. Auch scheint der zeitliche Ablauf von Kontraktion und Relaxation unverändert. Die für V_{PM} und V max. gefundenen Werte liefern keinen Hinweis auf eine geänderte Kontraktilität.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die zur Anwendung gekommenen Detektionsmethoden keinen Einfluß einer chronischen Äthanolexposition auf die Kontraktilität des linken Rattenventrikels nachweisen konnten.

Dieser Befund kontrastiert mit den meisten bisher an der Ratte gewonnenen Ergebnissen zur Muskelfunktion bei allerdings unterschiedlicher Methodik.

Maines und Aldinger (51) registrierten bei heranwachsenden Ratten mit einem in situ nach Thorakotomie angebrachten, externen Spannungsmesser die isovolumetrische Maximalspannung. Während diese bei Kontrolltieren als Funktion der Zeit stetig zunahm, blieb sie bei Ratten, die ein 25%-iges Äthanolgemisch ad lib. erhielten, bis zur 15. Woche gleich, um dann kontinuierlich auf ein Drittel des Wertes für die Kontrolltiere in der 3o. Woche abzufallen.

Segel et al. (78) nahmen eine graduierte Äthanol-Langzeitexposition vor, indem sie mehrere Rattenkollektive Äthanolgemische unterschiedlicher Konzentrationen trinken ließen (Gruppe E1 = 5 %, E2 = 1o %, E3 = 25 %). Am Papillarmuskel vom linken Ventrikel wurden die isovolumetrische Maximalspannung T max., dT/dt max. und die Zeit bis zum Spitzendruck (TTPT) bestimmt. Für die Gruppen E2 und E3 war TTPT signifikant

verkürzt. Beim akuten Hinzufügen von Äthanol zu der Tyrodelösung und in Hypoxie waren alle drei genannten Parameter negativ beeinflußt.

In einer weiteren Studie registrierten Segel und Mitarbeiter (79) am Herz-Lungenpräparat der Ratte LVP, LVEDP, dp/dt max., Cardiac output und Auswurfgeschwindigkeit. Die Tiere hatten für 34 - 48 Wochen 38 % ihrer Gesamtkalorienmenge über Äthanol bezogen. Bei Normoxie in Ruhe fanden die Untersucher keine signifikanten Unterschiede in den genannten Parametern. Bei pharmakologisch induziertem Inotropiereiz durch Dobutamin war die Antwort bei den Herzen der Äthanoltiere aber signifikant reduziert.

Gimeno et al. (24) fanden am Steifenpräparat aus dem rechten Rattenvorhof eine verkürzte Dauer des Aktionspotentials, vor allem bedingt durch eine schnellere Repolarisation, und eine konzentrationsabhängige Reduktion von T max. und dT/dt max. im Akutversuch. Zu im Prinzip ähnlichen Resultaten kommen Hirota et al. (31) am Streifenpräparat vom linken Ventrikel.

Warum sich bei den hier dargestellten Experimenten unter ähnlicher Äthanol-Tagesbelastung und vergleichbarer Expositionszeit keine Depression der Myokardfunktion, wie von anderen Untersuchern beschrieben, nachweisen läßt, ist nicht offenkundig. Auf unterschiedliche methodische Voraussetzungen wurde hingewiesen, sie sind aber als alleinige Ursache unwahrscheinlich.

Die Ergebnisse einiger weniger Untersuchungsgruppen deuten allerdings ebenfalls auf eine relative Resistenz des Untersuchungstieres Ratte gegenüber Äthanoleinflüssen hin.

Yamashita (1971; 97) sah bei kontrolliert gefütterten Ratten, denen er über eine Magen-

sonde täglich 15 ml eines Alkoholgemisches unterschiedlicher Konsistenz und Konzentration applizierte, nach Ablauf von 11 Wochen weder grob morphologische, noch histologische, noch elektrokardiographische Veränderungen.

Beim Vergleich der Äthanol-Kinetik der Ratte mit der des Meerschweinchens fanden Strubelt et al. (86) bei gleichen gewichtsbezogenen oralen Äthanol-Tagesdosen deutlich niedrigere Serumspiegel für die Ratte. Mit zunehmender Konzentration des angebotenen Alkoholgemisches war die gastrale Verweildauer des Äthanols - bei hier offenbar geringer Resorption - erhöht. Als Ursache hierfür wird ein äthanolinduzierter Pylorospasmus angenommen. Eine diskrete Erhöhung der Serumspiegel von GOT und GPT ebenso wie eine beginnende vakuolige Degeneration in Leberparenchymschnitten wird bei Ratten im Vergleich zum Meerschweinchen erst bei höheren Tagesdosen beobachtet.

Kino (1981; 43) hält das in Peroxisomen lokalisierte Enzym Katalase für ein wichtiges Element eines möglichen myokardialen Protektionsmechanismus der Ratte gebenüber äthanolinduzierten Defekten. Die Katalase ist in der Lage, in Anwesenheit von H_2O_2 Äthanol zu oxydieren. Unter teilweiser Enzymblockade mit Hilfe von 3-Amino-1,2,4-Triazol gelang es Kino, ähnliche histologische und elektronenoptische Veränderungen bei alkoholexponierten Ratten zu erzielen, wie sie von anderen Autoren beschrieben sind. Bei den Kontrollgruppen ohne pharmakologische Blockade der Katalase traten solche Veränderungen in keinem Falle auf.

Schließlich muß an die im Abschnitt 4.2.1 bei der Diskussion der Gewichtsentwicklung an-

gestellten Erwägungen an dieser Stelle noch einmal erinnert werden.

Dort werden der Auffassung Rossi's, wonach nutritive Faktoren für die Entwicklung einer Kardiomyopathie maßgeblich seien, die Ergebnisse biochemischer Studien entgegengestellt, welche direkte Einflüsse des Äthanols auf Stoffwechselprozesse belegen. Eine Quantifizierung des Einflusses beider Faktorgruppen kann nicht erfolgen, die Präsenz einer alkoholtoxischen Wirkung hinsichtlich der geringeren Gewichte wird aber aufgrund der unauffälligen Leberhistologie für wahrscheinlich erachtet.

In der vorliegenden Arbeit werden ein verringertes Körpergewicht und eine Zunahme des relativen Herzgewichtes ohne morphologische, histologische und funktionelle Veränderungen des Rattenmyokards gesehen.

In der Synopse der getätigten Ergenisse erscheint das Tiermodell der Ratte im Gegensatz z.B. zum Tiermodell der Maus nicht geeignet für das Studium einer durch chronische Alkoholexposition induzierten Kardiomyopathie.

Eine siebenmonatige, orale Substitution von etwa 35 % der Gesamtkalorienmenge durch Äthanol in der Wachstumsphase konnte die Myokardfunktion in situ nicht signifikant laedieren. Dies ergibt sich aus der Analyse kompletter Druck-Volumendiagramme, von Längen-Spannungsbeziehungen und Druck-Geschwindigkeitsbeziehungen sowie von isovolumetrischen Mechanogrammen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Heranwachsende Wistarratten tranken für 7 Monate ein 2o%-iges Äthanolgemisch ad lib. entsprechend einem Äthanolanteil am Gesamtbrennwert der Nahrung von etwa 35 %.

Morphologisch und histologisch waren Herzen und Lebern gegenüber den Kontrollen unverändert.

Die Körpergewichte der Äthanolratten waren um 9,8 %, die Herzgewichte um 6,5 % vermindert.

Bei den Druck-Volumenbeziehungen zeigt sich für die Äthanolratten eine - wohl geometrisch bedingte - Linksverschiebung der diastolischen Minima bei ähnlichem Kurvenverlauf der systolischen Maxima.

Die Analyse von Längen-Spannungsbeziehungen weist keine anderen als geometrisch bedingte Diskrepanzen auf, die diastolischen Wandeigenschaften der Äthanoltiere erscheinen unverändert.

Die Verhältnisse am Optimum der Druck-Volumenbeziehungen, die zeitliche Analyse der Mechanogramme, V max. und V_{PM} zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Die Ratte erscheint für chronische Äthanoleinflüsse bei oraler Ingestion relativ asensibel.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1) AALSMEER, W.C., WENCKEBACH, K.F.: Herz und Kreislauf bei der Beri-Beri-Krankheit. Wien. Archiv Inn. Med. 16, 193-272 (1929)

2) AHMED, S.S., LEVINSON, G.E., REGAN, T.J.: Depression of myocardial contractility with low doses of ethanol in normal man. Circulation 48, 378-385 (1973)

3) AHMED, S.S., LEVINSON, G.E., FIORE, J.J., REGAN, T.J.: Spectrum of heart muscle abnormalities related to alcoholism. Clin. Cardiol. 3, 335-341 (1980)

4) ALEXANDER, C.S., FORSYTH, G.W., NAGASAWA, H.T., KOHLHOFF, J.G.: Alcoholic cardiomyopathy in mice. Myocardial glycogen, lipids and certain enzymes. J. Mol. Cell. Cardiol. 9 (3), 235-245 (1977)

5) ALEXANDER, C.S., SEKHRI, K.K., NAGASAWA, H.T.: Alcoholic cardiomyopathy in mice. Electron microscopic observations. J. Mol. Cell. Cardiol. 9 (3), 247-254 (1977)

6) APSTEIN, C.S., MUELLER, M., HOOP, W.B.: Ventricular contracture and compliance changes with global ischemia and reperfusion, and their effect on coronary resistance in the rat. Circ. Res. 41 (2), 206-217 (1977)

7) APSTEIN, C.S., DECKELBAUM, L., HAGOPIAN, L., HOOD, W.B.: Acute cardiac ischemia and reperfusion: Contractility, relaxation, and glycolysis.
Am. J. Physiol. 235 (6), H 637- H 648

8) ASOKAN, S.K., FRANK, M.J., et al.: Cardiomyopathy without cardiomegaly in alcoholics.
Am. Heart J. 84 (1), 13-18 (1972)

9) AULL, J.C., ROBERTS, W.J., KINARD, F.W.: Rate of metabolism of ethanol in the rat.
Am. J. Physiol. 186, 38o-382 (1956)

1o) BING, R.J., TILLMANNS, H., FAUVEL, J.M., et al.: Effect of prolonged alcohol administration on calcium transport in heart muscle of the dog.
Circ. Res. 35, 33-38 (1974)

11) BOLLINGER: Über die Häufigkeit und Ursachen der idiopathischen Herzhypertrophie in München.
Dtsch. Med. Wochenschr. No. 12 (1884)

12) BOLTE, H.D., MILSTREY, H.R., TEBBE, U., RAHLF, G.: Neuere Aspekte zur klinischen Diagnostik der Alkoholkardiomyopathie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 8o, 12o6-12o9 (1974)

13) BOLTE, H.D.: Alkoholkardiomyopathie
Münch. Med. Wochenschr. 118, 355-36o (1976)

14) BRAUNWALD, E., ROSS, J., GAULT, J.H., MASON, D.T., et al.: Assessment of cardiac function.
Ann. Intern. Med. 7o, 369-399 (1969)

15) BURCH, G.E., COLCOLOUGH, H.L., et al.:
The effect of ingestion of ethyl alcohol, wine and beer on the myocardium of mice.
Am. J. Cardiol. 27, 522-528 (1971)

16) CHANDLER, B.M., SONNENBLICK, E.H., SPANN, J.F., POOL, P.E.: Association of depressed myofibrillar adenosine triphophatase and reduced contractility in experimental heart failure.
Circ. Res. 21, 717-725 (1967)

17) DEMAKIS, J.G., PROSKEY, A., et al.: The natural course of alcoholic heart disease.
Ann. Intern. Med. 8o (3), 293-297 (1974)

18) FALSETTI, H.L., MATES, R.E., GRANT, C., GREENE, D.G., BUNNELL, I.L.: Left ventricular wall stress calculated from one-plane cineangiography.
Circ. Res. 26, 71-83 (197o)

19) FAUVEL, J.M., TILLMANNS, H.T., PACHINGER, O.M., MAO, J.C., BING, R.J.: Etude expérimentale de l´administration prolongée d´alcool sur les lipides artériels, l´ultrastructure et la performance cardiaque.
Arch. Mal. Coeur 67, 837-846 (1974)

2o) FRANK, O.: Zur Theorie der elektrischen Transmission.
Z. Biol. 83, 575-585 (1925)

21) FRANK, O., BAKER, H.: Vitamine profile in rats fed stock or liquid ethanolic diets.
Am. J. Clin. Nutr. 33, 221-226 (198o)

22) GASSENMAIER, T.: Untersuchungen zur Mechanik des hypertrophierten linken Ventrikels beim Rattenherzen nach experimentellem renalem Hypertonus.
Dissertation Tübingen (1976)

23) GAULT, J.H., ROSS, J., BRAUNWALD, E.: Contractile state of the left ventricle in man.
Circ. Res. 22, 451-462 (1968)

24) GIMENO, A.L., GIMENO, M.F., WEBB, J.L.: Effects of ethanol on cellular membrane potentials and contractility of isolated rat atrium.
Am. J. Physiol. 203 (1), 194-196 (1962)

25) GLANTZ, S.A., PARMLEY, W.W.: Factors which can affect the diastolic pressure-volume curve.
Circ. Res. 42, 171-180 (1978)

26) GOULD, L.: Cardiac effects of alcohol.
Am. Heart J. 79, 422-425 (1970)

27) GOULD, L., ZAHIV, M., DEMARTINO, A., GOMPRECHT, R.F.: Cardiac effects of a cocktail.
JAMA 218 (12), 1799-1803 (1971)

28) GREUNER-SIGUSCH, P., GREUNER, G., MORGENSTERN, C.: Der Einfluß des Druckes in den Koronararterien auf die Druck-Volumenbeziehung des linken Ventrikels.
Pflügers Arch. 338, 233-246 (1973)

29) GROSSMAN, W., BARRY, W.H.: Diastolic pressure-volume relations in the diseased heart.
Fed. Proc. 39, 148-155 (1980)

30) HEPP, A., SCHIER, H., KOCHSIEK, K.: Influence of acute alcohol intoxication on the left ventricular pressure-volume relations of the rat heart.
Basic Res. Cardiol. 75, 279-280 (1980)

31) HIROTA, Y., BING, O.H.L., ABELMANN, W.H.: Effect of ethanol on contraction and relaxation of isolated rat ventricular muscle.
J. Mol. Cell. Cardiol. 8, 727-732 (1976)

32) HOLLSTEDT, C., NERI, A., RYDBERG, U.: Ethanol-induced lethality in the developing rat.
Blutalkohol 18, 245-252 (1981)

33) HOLUBARSCH, C.: Contracture type and fibrosis type of decreased myocardial distensibility. Different changes in elasticity of myocardium in hypoxia and hypertrophy.
Basic Res. Cardiol. 75, 244-252 (1980)

34) HOLUBARSCH, C., JACOB, R.: Die "Compliance" des Herzens. Methodische Grundlagen und Grenzen für eine Bestimmung der Dehnbarkeit vom Gesamtventrikel und Myokardgewebe.
Med. Welt 31, 136-144 (1980)

35) HORWITZ, L.D., ATKINS, J.M.: Acute effects of ethanol on left ventricular performance.
Circulation 49, 124-128 (1974)

36) HOYUMPA, A.M., NICHOLS, S., HENDERSON, P.D., SCHENKER, S.: Intestinal thiamin transport: Effect of chronic ethanol administration in rats.
Am. J. Clin. Nutr. 31 (6), 938-945 (1978)

37) HUGENHOLTZ, P.G., ELLISON, R.C., et al.:
Myocardial force-velocity relationships
in clinical heart disease.
Circulation 41, 191-2o2 (197o)

38) HUNTER, W.C., JANICKI, J.S., WEBER, K.T.:
Mechanical properties of the ventricle
during systole.
Fed. Proc. 39, 169-174 (198o)

39) JAMES, T.N., BEAR, E.S.: Effects of ethanol
and acetaldehyde on the heart.
Am. Heart J. 74 (2), 243-255 (1967)

4o) JANICKI, J.S., WEBER, K.: Factors influencing
the diastolic pressure-volume relation of
the cardiac ventricles.
Fed. Proc. 39, 133-14o (198o)

41) KARLINER, J.S., GAULT, J.H., ECKBERG, D. et al.:
Mean velocity of fiber shortening. A simplified
measure of left ventricular contractility.
Circulation 44, 323-333 (1971)

42) KATH, A.M., MICHIHIKO, T.: The "stone heart":
A challenge to the biochemist.
Am. J. Cardiol. 29, 578-58o (1972)

43) KINO, M.: Chronic effects of ehtanol under
partial inhibition of catalase activity in
the rat heart: Light and electron microscopic
observations.
J. Mol. Cell. Cardiol. 13, 5-21 (1981)

44) KISSLING, G., GACK, U.: Quantitative Untersuchungen über das Ausmaß der elastischen Hysterese beim linken Ventrikel des Hundeherzens.
Pflügers Arch. 316, R13-R14 (197o)

45) KLEIN, H., HARMJANZ, D.: Effect of ethanol infusion on the ultrastructure of human myocardium.
Postgrad. Med. J. 51, 325-329 (1975)

46) KNIERIEM, H.J.: Morphologic changes of the myocardium by different toxic agents.
In: Kaltenbach, Olsen: Cardiomyopathy, S. 2-11 (Springer 1978)

47) KRAYENBÜHL, H.P., RUTISHAUSER, W., WIRTH, P., et al.: High-fidelity left ventricular pressure measurements for the assessment of cardiac contractility in man.
Am.J. Cardiol. 31, 415-427 (1973)

48) KUHN, H., LOOGEN, F.: Die Wirkung von Alkohol auf das Herz einschließlich der Alkoholkardiomyopathie.
Internist 19, 97-1o6 (1978)

49) LEVI, G.F., QUADRI, A., RATTI, S., BASAGNI, M.: Preclinical abnormality of left ventricular function in chronic alcoholics.
Br. Heart J. 39, 35-37 (1977)

5o) LOCHNER, W., ARNOLD, G.: Koronarer Perfusionsdruck und Kontraktilität.
In: Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik. Internat. Symposium Hinterzarten 1967.
Geord Thieme Verlag, Stuttgart 1968

51) MAINES, J.E., ALDINGER, E.E.: Myocardial depression accompanying chronic consumption of alcohol.
Am. Heart J. 73 (1), 55-63 (1967)

52) MASON, D.T., SPANN, J.F., ZELIS, R.: Quantification of the contractile state of the intact human heart.
Am.J. Cardiol. 26, 248-257 (197o)

53) MASON, D.T., SPANN, J.F., ZELIS, R., AMSTERDAM, E.: Alterations of hemodynamics and myocardial mechanics in patients with congestive heart failure: Pathophysiologic mechanisms and assessment of cardiac function and ventricular contractility.
Prog. Cardiovasc. Dis. 12, 5o7-556 (197o)

54) MIRSKY, I., ELLISON, R.C., HUGENHOLTZ, P.G.: Assessment of myocardial contractility in children and young adults from ventricular pressure recordings.
Am. J. Cardiol. 27, 359-367 (1971)

55) MIRSKY, I., PASTERNAC, A., ELLISON, R.C.: General index of the assessment of cardiac function.
Am. J. Cardiol. 30, 483-491 (1972)

56) MIRSKY, I., PARMLEY, W.W.: Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart.
Circ. Res. 33, 233-242 (1973)

57) MIRSKY, I., RANKIN, J.S.: The effects of geometry, elasticity and external pressures on the diastolic pressure-volume and stiffness-stress relations.
Circ. Res. 44, 6o1-611 (1979)

58) MIRSKY, I., PASIPOULARIDES, A.: Elastic properties of normal and hypertrophied cardiac muscle.
Fed. Proc. 39, 156-161 (198o)

59) MORGENSTERN, C., HÖLJES, U., ARNOLD, G., LOCHNER, W.: The influence of coronary pressure and coronary flow on intracoronary blood volume and geometry of the left ventricle.
Pflügers Arch. 34o, 1o1-111 (1973

6o) MORIARTY, T.F.: The law of Laplace. Its limitations as a relation for diastolic pressure, volume, or wall stress of the left ventricle.
Circ. Res. 46, 321-331 (198o)

61) MORVAI, V., et al.: Effect of long-term alcohol intake on the cardiovascular system of the rat.
Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 54 (4), 369-379 (1979)

62) MÜNZINGER, W.: Das Tübinger Herz. Ein Beitrag zur Lehre von der Überanstrengung des Herzens.
Arch. Klin. Med. 19, 449-47o (1877)

63) N.N.: Alcoholic heart disease.
Lancet, may (3) 198o, 961-962

64) PACHINGER, O.M., TILLMANNS, H., MAO, J.C., FAUVEL, J.M., BING, R.J.: The effect of prolonged administration of ethanol on cardiac metabolism and performance in dog.
J. Clin. Invest. 52 (11), 269o-2696 (1973)

65) PALACIOS, I., JOHNSON, R.A., NEWELL, J.B., POWELL, W.J.: Left ventricular end-diastolic pressure-volume relationsship with experimental acute global ischemia.
Circulation 53 (3), 428-436 (1976)

66) PORTA, E.A., HARTCROFT, W.S.:
Protein deficiency and liver injury.
Am. J. Clin. Nutr. 23 (4), 447-461 (197o)

67) RAFF, U., STAUBER, W., KISSLING, G.: The reliability of different indices of myocardial contractility in the heart of closed-chest dogs.
Basic Res. Cardiol. 69, 58-73 (1974)

68) RANKIN, J.S., ARENTZEN, C.E., RING, W.S., et al.: The diastolic mechanical properties of the intact left ventricle.
Fed. Proc. 39, 141-147 (198o)

69) REGAN, T.J.: Ethyl alcohol and the heart.
Circulation 44, 957-963 (1971)

7o) REGAN, T.J., KHAN, M.I., et al.: Myocardial function and lipid metabolism in the chronic alcoholic animal.
J. Clin. Invest. 54, 74o-752 (1974)

71) ROSSI, M.A.: Alcohol and malnutrition in the pathogenesis of experimental alcoholic cardiomyopathy. J. Pathol. 13o, 1o5-116 (198o)

72) RUBIN, E.: Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. N. Engl. J. Med. 7/1979, 28-33

73) RUDOLPH, M.I., BARDISA, L., CASTRO, R.: Direct and indirect effects of ethanol on isometric tension in rabbit isolated strip auricle. Arzneimittelforsch. 29 (1o), 1528-153o (1979)

74) SANDLER, H., DODGE, H.T.: Left ventricular tension and stress in man. Circ. Res. 13 (2), 91-1o4 (1963)

75) SARMA, J.S.M., IKEDA, S., FISCHER, R., MARAYUAMA, Y., WEISHAAR, R., BING; R.J.: Biochemical and contractile properties of heart muscle after prolonged alcohol administration. J. Mol. Cell. Cardiol. 8, 951-972 (1976)

76) SCHREIBER, S.S., ORATZ, M., ROTHSCHILD, M.A., REFF, F., EVANS, C.: Alcoholic cardiomyopathy. The inhibition of cardiac microsomal protein synthesis by acetaldehyde. J. Mol. Cell. Cardiol. 6, 2o7-213 (1974)

77) SCHWARTZ, A., SORDAHL, L.A., ENTMANN, M.L., et al.: Abnormal biochemistry in myocardial failure. Am. J. Cardiol. 32, 4o7-42o (1973)

78) SEGEL, L.D., RENDIG, S.V., et al.: Effects of chronic graded ethanol consumption on the metabolism, ultrastructure and mechanical funktion of the rat heart.
Cardiovasc. Res. 9, 649-663 (1975)

79) SEGEL, L.D., RENDIG, S.V., MASON, D.T.: Left ventricular dysfunction of isolated working rat hearts after chronic alcohol consumption.
Cardiovasc. Res. 13, 136-146 (1979)

8o) SIEBER, G.: Mechanische und bioelektrische Effekte von endogenem Acetylcholin am Ventrikelmyokard verschiedener Warmblüterspezies.
Dissertation Tübingen (1973)

81) SONNENBLICK, E.H.: Force-velocity relations in mammalian heart muscle.
Am. J. Physiol. 2o2 (5), 931-939 (1962)

82) SONNENBLICK, E.H.: Series elastic and contractile elements in heart muscle: Changes in muscle length.
Am. J. Physiol. 2o7 (6), 133o-1338 (1964)

83) SONNENBLICK, E.H., PARMLEY, W.W., URSCHEL, C.W.: The contractile state of the heart as expressed by force-velocity relations.
Am. J. Cardiol. 23, 488-5o3 (1969)

84) SPODICK, D.H., PIGOTT, V.M., CHIRIFE, R.: Preclinical cardiac malfunction in chronic alcoholics.
N. Engl. J. Med. 287 (14), 677-68o (1972)

85) STROBECK, J.E., KRUEGER, J., SONNENBLICK, E.H.:
Load and time considerations in the forth-length relation of cardiac muscle.
Fed. Proc. 39, 175-182 (198o)

86) STRUBELT, O., SIEGERS, C.-P., BREMING, H.:
Comparative study of the absorption, elimination and acute hepatotoxic action of ethanol in guinea pigs and rats.
Arch. Toxicol. 32, 83-95 (1974)

87) SWARTZ, M.H., REPKE, D.I., KATZ, A.M., RUBIN, E.:
Effects of ethanol on calcium binding and calcium uptake by cardiac microsomes.
Biochem. Pharmacol. 23, 2369-2376 (1974)

88) TEMPLETON, G.H., WILDENTHAL, K., WILLERSON, J.T., MITCHELL, J.H.: Influence of acute myocardial depression on left ventricular stiffness and its elastic and viscous components.
J.Clin. Invest. 56, 278-285 (1975)

89) UGARTE, G., ITURRIAGA, H., INSUNZA, I.:
Some effects of ethanol on normal and pathologic livers.
In: Progress in liver diseases, edited by H. Popper u.F. Schaffner. Grune and Stratton, New York, vol. 3, S. 355 (197o)

9o) ULLRICH, K.J., RIECKER, G., KRAMER, K.:
Das Druckvolumdiagramm des Warmblüterherzens. Isometrische Gleichgewichtskurven.
Pflügers Arch. 259, 481-498 (1954)

91) VASDEV, S.C., CHAKRAVARTI, R.N., SUBRAHMANYAM, D., et al.: Myocardial lesions induced by prolonged alcohol feeding in rhesus monkeys.
Cardiovasc. Res. 9, 134-14o (1975)

92) WEBER, K.T., JANICKI, J.S.: The dynamics of ventricular contraction: Forth, length and shortening.
Fed. Proc. 39, 188-195 (198o)

93) WETTERER, E.: Bau und Funktion des Gefäßsystems. In: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, hrsg. von Keidel, W.D., Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 112 (1973)

94) WILLIAMS, J.W., TADA, M., KATZ, A.M., RUBIN, E.: Effect of ethanol and acetaldehyde and the Na-K-activated adenosine triphophatase activity of cardiac plasma membranes.
Biochem. Pharmacol. 24, 27-32 (1975)

95) WINK, K., BRETT, W.: Die alkoholische Kardiomyopathie.
Med. Mschr. 3o (11), 485-489 (1976)

96) WU, C.F., SUDHAKAR, M., JAFERI, G., AHMED, S.S., REGAN, T.J.: Preclinical cardiomyopathy in chronic alcoholics. A sex difference.
Am. Heart. J. 91, 281-286 (1976)

97) YAMASHITA, S.: Effect of alcohol on normal rat's heart.
Jap. Heart. J. 12, 242-25o (1971)

98) ZAMBRANO, S.S., MAZZOTTA, J.F., SHERMAN, D., SPODICK, D.H.: Cardiac dysfunction in unselected chronic alcoholic patients: Non-invasive screening by systolic time intervals. Am. Heart J. 87 (3), 318-32o (1974

LEBENSLAUF

Am 16.6.1954 wurde ich, Thomas Rudolph, als ältester Sohn des Bankkaufmannes Alfons Rudolph und seiner Gattin Edith Rudolph geb. Gilbert in Offenbach am Main geboren.

In den Jahren 1961 bis 1965 besuchte ich die Grundschule in Hausen, um dann meine Schulausbildung am humanistischen Zweig des Leibniz-Gymnasiums in Offenbach fortzusetzen, wo ich im Mai 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Humanmedizin begann ich im WS 1973 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Nach Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung im Sommer 1975 und des 1. Teiles der Ärztlichen Prüfung im Sommer 1976 wechselte ich an die Universität Tübingen. Dort bestand ich im September 1978 den 2. Teil der Ärztlichen Prüfung. Im Studienjahr 1978/79 studierte ich an der Universität Toulouse und bestand dann - nach Ergänzung meiner praktischen Studien - am 22. April 198o vor einem Prüfungsgremium in Stuttgart den 3. Teil der Ärztlichen Prüfung.

Seit dem 1.11.1981 - zwischenzeitlich absolvierte ich die Wehrpflichtzeit als Truppenarzt in Ulm - bin ich Assistenzarzt am Zentrum für Innere Medizin des Katharinenhospitals Stuttgart.